МКРЗ

# Труды МКРЗ

## Публикация 118 МКРЗ

### Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты

Челябинск
2012

# Annals of the ICRP

## Published on behalf of the International Commission on Radiological Protection

**Aims and Scope**

The International Commission on Radiological Protection (ICRP) is the primary body in protection against ionising radiation. ICRP is a registered charity and is thus an independent non-governmental organisation created by the 1928 International Congress of Radiology to advance for the public benefit the science of radiological protection. The ICRP provides recommendations and guidance on protection against the risks associated with ionising radiation, from artificial sources widely used in medicine, general industry and nuclear enterprises, and from naturally occurring sources. These reports and recommendations are published approximately four times each year on behalf of the ICRP as the journal *Annals of the ICRP*. Each issue provides in-depth coverage of a specific subject area.

Subscribers to the journal receive each new report as soon as it appears so that they are kept up to date on the latest developments in this important field. While many subscribers prefer to acquire a complete set of ICRP reports and recommendations, single issues of the journal are also available separately for those individuals and organizations needing a single report covering their own field of interest. Please order through your bookseller, subscription agent, or direct from the publisher.

ICRP is composed of a Main Commission, a Scientific Secretariat, and five standing Committees on: radiation effects, doses from radiation exposure, protection in medicine, the application of ICRP recommendations, and protection of the environment. The Main Commission consists of a Chair and twelve other members. Committees typically comprise 10–15 members. Biologists and medical doctors dominate the current membership; physicists are also well represented.

ICRP uses Working Parties to develop ideas and Task Groups to prepare its reports. A Task Group is usually chaired by an ICRP Committee member and usually contains a number of specialists from outside ICRP. Thus, ICRP is an independent international network of specialists in various fields of radiological protection. At any one time, about one hundred eminent scientists and policy makers are actively involved in the work of ICRP. The Task Groups are assigned the responsibility for drafting documents on various subjects, which are reviewed and finally approved by the Main Commission. These documents are then published as the *Annals of the ICRP*.



### The membership of the Task Group that prepared this report was:

**Full Members**
F.A. Stewart (Chairman)
A.V. Akleyev
M. Hauer-Jensen
J.H. Hendry
N.J. Kleiman
T.J. MacVittie

**Corresponding Members**
B.M. Aleman
A.B. Edgar
K. Mabuchi
C.R. Muirhead
R.E. Shore
W.H. Wallace



# Труды МКРЗ

## Публикация 118 МКРЗ

Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним
и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах –
пороговые дозы для тканевых реакций
в контексте радиационной защиты

Челябинск
2012






**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА**

**Директор Центра
доктор медицинских наук, профессор**

**А.В. Аклеев**

# Труды МКРЗ

ПУБЛИКАЦИЯ 118 МКРЗ

## Ранние и отдаленные эффекты облучения в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты

Редактор К.Х. Клемент

Авторы
Ф.А. Стюарт, А.В. Аклеев, М. Хауэр-Дженсен, Дж.Х. Хендри,
Н.Дж. Клеймен, Т.Дж. Маквитти, Б.М. Эйлмен, А.Б. Эдгар,
К. Мабучи, К.Р. Мюирхед, Р.И. Шор, У.Х. Уоллес

Переводчики: Е.М. Жидкова и канд. филол. наук Н.С. Котова
Редакторы русского перевода: д.м.н., профессор А.В. Аклеев и д.б.н. М.Ф. Киселев

Подготовка русского перевода Публикации 118 МКРЗ и его издание осуществлены Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Уральский научно-практический центр радиационной медицины с разрешения Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ) и при поддержке Федерального медико-биологического агентства (ФМБА России).

Опубликовано по заказу
Международной комиссии по радиологической защите

УДК 612.014.482
ББК 53.6
О-88

О-88 **Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты** / [Ф. А. Стюарт и др. ; ред.: А. В. Аклеев, М. Ф. Киселев ; пер. с англ.: Е. М. Жидкова, Н. С. Котова]. Челябинск : Книга, 2012. – 384 с. – (Труды МКРЗ ; публикация 118)

ISBN 978-5-7135-0686-5

Публикация 118 МКРЗ содержит рекомендации по ранним и отдаленным реакциям тканей на острое, фракционированное и хроническое радиационные воздействия, порогам дозы и радиочувствительности органов и тканей, факторам модификации лучевых реакций. Рекомендации подготовлены Комитетом 1 МКРЗ на основе современных представлений о механизмах биологического действия ионизирующего излучения и биологических эффектах радиации. Рекомендации существенно пересматривают положения о детерминированных эффектах ионизирующих излучений с низкой ЛПЭ, изложенных в Публикации 41 МКРЗ. Публикация предназначена для национальных и международных органов, ответственных за регулирование радиационной безопасности, а также для специалистов в области радиационной медицины, медицинской радиологии, радиобиологии и радиационной безопасности.



**УДК 612.014.482**
**ББК 53.6**

ISBN 978-5-7135-0686-5

# СОДЕРЖАНИЕ

# ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Подготовленная рабочей группой Комитета 1 Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ) Публикация 118 базируется на новых знаниях о биологических реакциях человека, полученных после 1984 г. В данной публикации МКРЗ существенно пересматривает положения Публикации 41 «Дозовые зависимости нестохастических эффектов», значительно развивает представления о детерминированных эффектах и вводит новый термин для их обозначения – тканевые реакции.

В настоящее время термин «тканевые реакции» (“tissue reactions”) все чаще используется для описания эффектов, которые ранее назывались детерминистскими (“deterministic effects”). Сегодня очевидно, что реакции тканей на облучение не предопределяются только дозой и мощностью дозы облучения, они могут изменяться под действием многочисленных биологических модификаторов (антиоксидантов, простагландинов, белков теплового шока, цитокинов, факторов роста, стволовых клеток и др.). Они также зависят от возраста, исходного состояния тканей, органов и здоровья организма в целом, его генетических особенностей. Поэтому термин «детерминистские реакции» потерял свой первоначальный смысл.

Необходимость подготовки новой публикации была вызвана:

значительно более глубоким пониманием механизмов действия ионизирующей радиации на клетки и биологические ткани, особенно в отношении нелетальных клеточных ответов (реакция клеток на повреждение ДНК и репарация; индукция генных мутаций и хромосомных аберраций; эпигенетические реакции на облучение; немишенные эффекты; индуцированная радиорезистентность и др.);

новыми знаниями о структуре и функции биологических тканей;

накоплением новых данных о возможности модификации реакций тканей различными агентами;

принципиально новыми данными, раскрывающими механизмы ответов тканей на облучение, которые определяются не только клеточной гибелью.

Тканевые реакции являются пороговыми эффектами. Важно отметить, что по сравнению с Публикацией 41 МКРЗ оценки значений дозовых порогов радиационно-индуцированных тканевых реакций несколько изменились. Однако сохраняется представление, что дозы хронического или фракционированного облучения оказывают менее повреждающие эффекты, чем такие же дозы острого облучения. Последние исследования показали, что хрусталик глаза является более радиочувствительным, чем считалось ранее. Сделаны оценки порога дозы для радиационного угнетения иммунитета. Даны оценки порогов дозы для индукции сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. МКРЗ последовательно после издания Публикации 103 отмечает, что при длительном облучении (месяцы – годы) могут развиться признаки хронического лучевого синдрома, в изучение которого существенный вклад внесли отечественные ученые (А.К. Гуськова, Г.Д. Байсоголов, Н.А. Куршаков, И.С. Глазунов, П.М. Киреев и другие).

Классическое объяснение реакций тканей на облучение базируется на принципе мишени, согласно которому тяжесть повреждения, а также время между облучением и манифестацией повреждения (латентный период) определяются гибелью клеток-мишеней, их характеристиками (радиочувствительность, способность к репарации, пролиферативная активность и др.) и структурой тканей. Сегодня очевидно, что эффект клеточной гибели не может объяснить все реакции тканей на облучение (особенно отдаленные эффекты). Предполагается, что тканевые реакции являются также результатом функциональных радиационных эффектов и следствием повреждения протеинов, липидов, углеводов и других молекул активными радикалами, прежде всего активными формами кислорода и азота. Установлено, что клеточные ответы, не связанные с гибелью клеток, могут сохраняться длительное время после облучения. Например, каскады цитокинов могут быть индуцированы излучением и сохраняться длительное время до гибели значительного числа клеток и развития клинических проявлений повреждения тканей. Однако многие механизмы их развития до настоящего времени недостаточно изучены.

Хорошо известно, что ткани сильно отличаются по радиочувствительности. Наиболее радиочувствительными тканями являются яичник и семенники, костный мозг и хрусталик. В Публикации 118 показаны механизмы, определяющие особенности реакции различных тканей на облучение. Например, в последнее время все большее признание получает тот факт, что реакция на облучение определяется структурой органов и тканей. Парные органы или органы, имеющие функциональные субэлементы, способны переносить радиационно-обусловленную инактивацию многих из них без клинических признаков поражения, так как имеют значительный функциональный резерв. К примеру, почечные нефроны или легочные альвеолы функционируют параллельно, а для пострадиационного нарушения функции почек и легких необходимо повреждение критического числа их функциональных субэлементов. Этим в значительной мере определяются наличие порога дозы и высокая толерантность к облучению части ткани или органа.

Как известно, лучевые реакции могут наблюдаться не только в ранние, но и в отдаленные сроки после облучения. Ранние реакции тканей развиваются в течение нескольких часов – недель после облучения, поздние – через месяцы и даже годы после облучения. Ранние тканевые реакции наиболее часто отмечаются в коже, слизистых оболочках, гемопоэзе и сперматогенезе, характеризующихся высокой скоростью клеточного обновления. Латентный период и сроки восстановления ранних реакций зависят от физиологической скорости клеточного обновления тканей и от дозы облучения. Ранние реакции часто обусловлены повреждением стволовых клеток и клеток-предшественников в тканях, приводящих к временному или постоянному недостатку зрелых клеток. В некоторых типах тканей быстрая убыль зрелых клеток идет путем апоптоза зрелых клеток (лимфоциты, слюнные железы). Большинство непролиферирующих зрелых клеток не гибнет при облучении, но их число убывает естественным путем. Полная денудация тканей при высоких дозах развивается со временем, равным сроку жизни зрелых клеток и времени на продукцию радиорезистентных клеток-

предшественников. Стромальная ткань продуцирует множество факторов роста, которые индуцируют репопуляцию и дифференцировку стволовых клеток, необходимых для восстановления клеточного состава тканей. Сроки восстановления могут быть сокращены, а восстановление может быть более полным, если будут применены экзогенные факторы роста, которые стимулируют репаративные процессы в строме. Ранние реакции тканей (например, эритема кожи) могут быть также реакциями воспалительного типа в результате изменения клеточной проницаемости и выброса гистамина.

Поздние тканевые реакции имеют не только длительный, зависящий от дозы латентный период, но и продолжительный период развития. Предлагается подразделять поздние реакции на общие, которые наблюдаются в результате непосредственного повреждения облученных тканей, и вторичные, которые развиваются вследствие ранних тканевых реакций. Поздние реакции в тканях обусловлены отчасти низкой скоростью обновления, а также гибелью тех клеточных популяций, клетки которых являются как функциональными, так и способными к делению. Кроме того, поздние реакции могут быть обусловлены дисфункцией сложной системы передачи межклеточных сигналов, которые регулируют тканевые и органные функции. Поздние тканевые реакции характеризуются прогрессирующим течением.

Значительное внимание в рекомендациях уделяется факторам модификации тканевых реакций, которые представлены различными группами соединений (антиоксиданты, тиолы, ингибиторы апоптоза, вещества противовоспалительного действия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора, факторы роста, цитокины и др.). Модифицирующие эффекты представляют значительный интерес, так как позволяют разработать патогенетические средства терапии тканевых реакций.

*Доктор медицинских наук, профессор А.В. Аклеев*




Публикация 118 МКРЗ

# ОТ РЕДАКТОРОВ

## ДОЛГИЙ ПУТЬ

В 1928 году в своих первых рекомендациях Международный комитет по защите от воздействия рентгеновских лучей и радия (IXRPC) выступил со следующим предостережением: «Известные эффекты, от воздействия которых необходимо предостеречь, включают: (а) повреждения поверхностных тканей; (b) повреждения внутренних органов и изменения в крови» (ICR, 1929). Меры, рекомендуемые в то время, включали ограничения рабочего времени, недопущение избыточного воздействия, а в некоторых случаях использование защитного ограждения. В этих и более поздних рекомендациях IXRPC основное внимание было направлено на защиту от биологических эффектов, которые, как предполагали, развивались только при воздействии излучений выше пороговых.

Когда IXRPC был воссоздан в 1950 году как Международная комиссия по радиологической защите (МКРЗ) во время Международного конгресса по радиологии, проводившегося в Лондоне, Великобритания, список эффектов был существенно расширен по сравнению со списком 1928 года с учетом научных данных, накопленных главным образом во время Второй мировой войны. Эффекты, рассмотренные в Рекомендациях МКРЗ 1950 года (ICRP, 1951), включали: (1) поверхностные повреждения, (2) воздействия общего характера, особенно на кровь и кроветворные органы, например, индуцирование анемии и лейкемии, (3) индуцирование злокачественных опухолей, (4) другие вредоносные эффекты, включая катаракты, ожирение, нарушение плодовитости и сокращение продолжительности жизни, 5) генетические эффекты.

В Рекомендациях 1950 года появилось также следующее важное заявление:

> *Ввиду неудовлетворительного уровня большей части данных, на которых должны основываться наши суждения, а также с учетом того, что определенные воздействия радиации необратимы и способны накапливаться, настоятельно рекомендуется предпринять все возможные усилия для снижения воздействия всех видов ионизирующей радиации вплоть до самого низкого уровня.*

Это заявление, исходившее из предположения о том, что вредные эффекты облучения могли возникать при уровнях воздействия, намного ниже предполагавшихся ранее, было отправной точкой эволюции, которая постепенно привела

Комиссию к принятию принципов, на которых строится существующая система радиационной защиты.

Первым результатом этого заявления было принятие в 1960-х годах классификации воздействий радиации, включавшей две основные категории: «острые» и «отдаленные» эффекты. Другим результатом была разработка в середине 1970-х принципа оптимизации с целью приведения в соответствие требования о соблюдении необходимых мер предосторожности в связи с неопределенностью характера зависимости «отдаленных» эффектов облучения от низких доз, а также с целью поддержания стабильного развития направления исследований, которые являются полезными в социальном плане с учетом полученных результатов. Публикация 9-й «Рекомендации Международной комиссии по радиологической защите» (ICRP, 1966) содержала первое серьезное обсуждение эффектов радиоактивного облучения, разделенных на две основные категории, которые в настоящее время обозначены терминами «реакции ткани» и «стохастические эффекты». Хотя эта классификация учитывала различные основные биологические механизмы, ее область применения в основном носила практический характер, а ее задачей было определение целей радиационной защиты в упрощенной форме: предотвратить развитие острых радиационных эффектов и ограничить риски отдаленных эффектов до приемлемого уровня.

За следующие десятилетия Комиссия постепенно расширила и консолидировала свою систему радиологической защиты на основе этой классификации и с учетом знаний об эффектах облучения, полученных в результате эпидемиологических и радиобиологических исследований. Со временем терминология развивалась, при этом основной подход к радиологической защите существенно не изменялся. Первым достижением было введение разграничения между нестохастическими и стохастическими эффектами, заменившими категории «острые» и «отдаленные» эффекты (ICRP, 1977), а также разграничение между ранними и отдаленными эффектами для нестохастических эффектов (ICRP, 1984). Следующим шагом было введение термина «детерминированный» взамен термина «нестохастический» (ICRP, 1991). Позже Комиссия ввела термин «тканевые реакции» взамен термина «детерминированные эффекты» (последний мог использоваться в качестве синонима) (ICRP, 2007).

Понимание механизмов биологических эффектов радиации значительно прогрессировало за прошедшее десятилетие, что нашло отражение в настоящем обзоре. В этом отчете рассматриваются новые возможности для проникновения в суть эффектов в хрусталике глаза и анализируются наилучшие имеющиеся данные о радиогенных эффектах в системе кровообращения. Обнадеживает то, что не выявлено признаков наличия ранее неизвестного неблагоприятного воздействия в других органах и тканях. Этот отчет не приводит новой информации, которая бы изменила две взаимодополняющие цели в деле защиты здоровья человека, а именно: «взять под контроль воздействие ионизирующего излучения таким образом, чтобы предотвращать детерминированные эффекты [реакции тканей], и снизить риски стохастических эффектов до реально достижимого уровня» (ICRP, 2007).

Самая новая научная информация относительно нашего понимания воздействий радиации отражена в Положении о реакциях тканей, также включенном в эту публикацию. Новый рекомендуемый предел эквивалентной дозы для воздействия на хрусталик глаза в случаях профессионального облучения основан на профилактике радиогенных катаракт на основе предположения о номинальном пороге в 0,5 Гр для острого или протрагированного облучения. Тем не менее, в соответствии с принципом оптимизации однозначно рекомендуется способствовать ограничению доз до уровня ниже номинального порога, а также учитывать неопределенности в применении номинального порога доз к населению и неопределенности в оценках порога и даже в факте существования такого порога.

В отчете не содержится рекомендаций относительно нового предела дозы на хрусталик глаза при облучении населения, поскольку, по мнению Комиссии, существующий предел воздействия обеспечивает адекватную защиту, а снижение этого предела могло бы привести к необоснованным ограничениям. Представляется весьма маловероятным, чтобы кто-либо из числа населения получил за всю жизнь дозу на хрусталик глаза выше номинального порога в 0,5 Гр при запланированной ситуации облучения, предусматривающей применение предела эффективной дозы в 1 мЗв/год, низкую вероятность облучения преимущественно хрусталика глаза в течение существенного периода времени и оптимизацию защиты до предела ниже эквивалентной дозы на хрусталик глаза.

Научные доказательства, касающиеся существования радиогенных эффектов облучения системы кровообращения, менее неоспоримы, чем доказательства развития радиогенной катаракты. Ясно, что имеются эффекты при больших дозах, но не очевидно, что риски, связанные с такими дозами, распространяются на другие виды облучения, кроме облучений при использовании медицинских процедур с высокими дозами и при воздействиях, намного превышающих существующие пределы доз для населения и профессионалов, и контрольные величины. Настоящая публикация позволяет предположить, что порог поглощенных доз для развития заболеваний системы кровообращения может быть низким, всего в 0,5 Гр, причем сердечно-сосудистые или церебральные нарушения развиваются спустя >10 лет после облучения приблизительно у 1% индивидов. Не ясно, однако, является ли порог дозы одинаковым при остром, фракционированном и хроническом облучении и при отсутствии данных, предполагается, что пороговая доза одинакова во всех случаях. Более того, механизмы все еще не до конца поняты, и даже ключевые мишенные органы не определены точно. В результате Комиссия предпочла включить предостережение относительно воздействия на систему кровообращения в Положение о тканевых реакциях, вместо того чтобы вводить новый предел дозы.

Данная публикация, несомненно, является важной вехой на долгом пути к достижению полного понимания результатов воздействии радиации на здоровье. МКРЗ будет продолжать основательно и систематически готовить обзоры новых научных исследований и вновь появляющихся тенденций. По мере того как более понятными становятся лежащие в основе механизмы, особенно суще-

ствование порога дозы или отсутствие его, может появиться необходимость исследовать, каким образом система радиологической защиты сможет эволюционировать к еще более выдающейся роли принципа оптимизации на основе нашего расширяющегося понимания тканевых реакций.

Кристофер Клемент,
ученый секретарь МКРЗ

Жак Лошар,
член Главной Комиссии,
председатель Комитета 4 МКРЗ

## Литература

ICR, 1929. International Recommendations for X-ray and Radium Protection. A Report of the Second International Congress of Radiology. P. A. Nordstedt & Soner, Stockholm, pp. 62–73.

ICRP, 1951. International recommendations on radiological protection. Revised by the International Commission on Radiological Protection and the 6th International Congress of Radiology, London, 1950. Br. J. Radiol. 24, 46–53.

ICRP, 1966. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 9. Pergamon Press, Oxford.

ICRP, 1977. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 26. Ann. ICRP 1(3).

ICRP, 1984. Nonstochastic effects of ionizing radiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).

ICRP, 1991. 1990. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21(1–3).

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2–4).

# Отчет МКРЗ о тканевых реакциях

ПУБЛИКАЦИЯ МКРЗ 118, ЧАСТЬ 2




# Отчет МКРЗ о тканевых реакциях

## ПУБЛИКАЦИЯ МКРЗ 118, ЧАСТЬ 1

## Утверждено Комиссией 21 апреля 2011 г.

В 2007 г. Комиссия опубликовала новые рекомендации по радиологической защите (ICRP, 2007), которые официально заменили Рекомендации 1990 г. (ICRP, 1990). Пересмотренные рекомендации включали рассмотрение повреждений, возникающих вследствие нераковых эффектов радиационного воздействия на здоровье. Эти эффекты сначала назывались «детерминированными», сейчас они обозначаются термином «реакции тканей», поскольку со временем появилось понимание того, что некоторые из этих эффектов не определяются только во время облучения, они могут модифицироваться после радиационного воздействия. Ранее Комиссией были подготовлены обзоры различных аспектов радиационно-индуцированных нераковых эффектов, связанных с воздействием на здоровье ионизирующей радиации с низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ) в Публикации 41 (ICRP, 1984), радиации с высокой ЛПЭ в Публикации 58 (ICRP, 1990), в обзоре, посвященном эффектам облучения кожи в Публикации 59 (ICRP, 1992), и в обзоре эффектов облучения кожи и глаза в Публикации 85 (ICRP, 1992).

В настоящей публикации Комиссия представляет обзор последних эпидемиологических данных, указывающих на возможность существования эффектов реакций тканей, особенно эффектов, характеризующихся поздней манифестацией с более низкими (или предположительно более низкими) пороговыми дозами, чем предполагалось ранее. В настоящее время порогом поглощенной дозы в хрусталике глаза считается доза в 0,5 Гр.

В ситуациях планируемого облучения персонала Комиссия в настоящее время рекомендует предел эквивалентной дозы для хрусталика глаза, равный 20 мЗв/г, с усреднением по 5-летним интервалам, причем превышение уровня в 50 мЗв недопустимо ни в одном из интервалов.

Хотя неопределенности остаются, необходимо довести до сознания практикующих врачей, что порог поглощенной дозы для заболеваний органов кровообращения может быть не выше 0, 5 Гр на сердце или головной мозг. Дозы такой величины могут быть получены пациентами во время каких-либо сложных интервенционных процедур; поэтому в таких случаях особое внимание должно быть уделено оптимизации.

Комиссия продолжает рекомендовать принимать меры оптимизации защиты от воздействия во всех ситуациях и при всех категориях облучения. С учетом

последних появившихся данных Комиссия в очередной раз подчеркивает, что защита от радиации должна быть оптимизирована не только в случаях облучения всего тела, но и при облучении отдельных тканей, особенно хрусталика глаза, сердца и цереброваскулярной системы.

## Литература

ICRP, 1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).
ICRP, 1990. RBE for deterministic effects. ICRP Publication 58. Ann. ICRP 20(4).
ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21(1–3).
ICRP, 1992. The biological basis for dose limitation in the skin. ICRP Publication 59. Ann. ICRP 22(2).
ICRP, 2000. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP Publication 85. Ann. ICRP 30(2).
ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2–4).

# Ранние и отдаленные эффекты облучения в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты

ПУБЛИКАЦИЯ МКРЗ 118, ЧАСТЬ 2

# Ранние и отдаленные эффекты облучения в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты

ПУБЛИКАЦИЯ МКРЗ 118, ЧАСТЬ 2

Утверждено Комиссией 21 октября 2011 г.

**Реферат** – Настоящий отчет представляет собой обзор ранних и отдаленных эффектов облучения в нормальных тканях и органах в аспекте радиационной защиты. Подготовка отчета была инициирована в связи с рекомендациями МКРЗ, изложенными в Публикации 103 (ICRP, 2007), в которой приведены обновленные оценки «практических» пороговых доз для повреждения тканей, частота которых определяется на уровне 1%. Оценки указаны для заболеваемости и смертности по всем органам и системам после острого, фракционированного или хронического облучения. Рассматриваемые в отчете системы органов включают: гематопоэтическую, иммунную, репродуктивную, систему кровообращения, дыхательную, костно-мышечную, эндокринную и нервную системы, желудочно-кишечный и мочевыделительный тракты, кожу и глаз.

Особое внимание уделено заболеваниям системы кровообращения и катаракте в связи с недавно полученными данными о более высокой, чем предполагалось, встречаемости повреждений после воздействия более низких доз; таким образом, пороговые дозы могут оказаться ниже, чем считалось ранее. Это в большой степени обусловлено повышением заболеваемости со временем, прошедшим после облучения. В контексте радиационной защиты именно пороговые дозы для очень длительных периодов последующего наблюдения имеют самое непосредственное отношение к персоналу и населению, например, для переживших атомную бомбардировку с их 40–50-летним периодом наблюдения. Данные по лучевой терапии обычно охватывают более краткие периоды наблюдения вследствие наличия конкурентных причин смерти у больных раком, а отсюда более низкий риск развития радиационно-индуцированных заболеваний системы кровообращения в ранний период.

Разнообразные модификаторы биологического ответа могут быть использованы с целью уменьшения поздних реакций во многих тканях. В качестве модификаторов выступают антиоксиданты, нейтрализаторы свободных радикалов, ингибиторы апоптоза, противовоспалительные средства, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента, факторы роста и цитокины. Во многих случаях перечисленные агенты дают фактор изменения дозы (ФИД) 1,1–1,2, а в некоторых случаях 1,5–2, что указывает на имеющийся потенциал к увели-

чению пороговых доз в известных случаях облучения. В противоположность этому существуют агенты, которые усиливают радиационные ответы, в основном это другие цитотоксические агенты, такие как антиметаболиты, алкилирующие агенты, антиангиогенные препараты и антибиотики, а также генетический фактор и сопутствующие заболевания.

Большинство тканей демонстрирует снижение эффекта при фракционировании дозы; таким образом, суммарная доза для достижения конкретного эффекта выше, если доза фракционируется, нежели если она дается однократно. Однако для очень поздних реакций после малых суммарных доз, особенно применяемых в случае катаракты или заболеваниях системы кровообращения, представляется, что фракционирование дозы не модифицирует низкую частоту заболевания. Можно предполагать, что повреждение в этих случаях и при таких низких дозах вызвано одноударным необратимым событием. Для этих двух тканей предлагается пороговая доза в 0,5 Гр, при этом для практических целей, независимо от частоты применения дозы для практических целей и вне зависимости от характера облучения (острое, хроническое или фракционированное), в качестве пороговой предложена доза в 0,5 Гр; дальнейшие исследования помогут прояснить данное суждение.

*Ключевые слова:* нормальные ткани, тканевые реакции, пороговые дозы, радиационный ответ нормальных тканей, модификаторы биологического ответа.

Авторы
Ф.А. Стюарт, А.В. Аклеев, М. Хауэр-Дженсен, Дж.Х. Хендри,
Н.Дж. Клеймен, Т.Дж. Маквитти, Б.М. Эйлмен, А.Б. Эдгар,
К. Мабучи, К.Р. Мюирхед, Р.И. Шор, У.Х. Уоллес

## Литература

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2–4).

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящий отчет был подготовлен Рабочей группой членов Комитета МКРЗ, на которых было возложено выполнение следующих задач: подготовить обзор и дать оценку имеющимся публикациям, посвященным нераковым эффектам ионизирующего излучения в нормальных тканях, как в контексте высоких доз радиации, полученных пациентами в результате радиотерапии по поводу рака или вследствие аварийного облучения, так и в контексте более низких доз облучения, полученных вследствие аварий или в связи с профессиональной деятельностью, а также в результате радиационных инцидентов с неустановленными дозами. Обзор был инициирован после публикации рекомендаций 103 МКРЗ (2007), причем потребность в таком отчете возросла в связи с появившимися в последние годы сообщениями о неожиданно высоких уровнях катаракты и болезней органов кровообращения после воздействия малых доз радиации.

Целью данной публикации является не только представление исчерпывающего обзора литературы, но, главным образом, критическая оценка опубликованных данных с особой привязкой к пороговым дозам повреждений, относящихся по диапазону доз к проблеме радиационной защиты. Все основные ткани и органы были проанализированы относительно оценки частоты исходов радиационных повреждений, индуцированных острым, фракционированным и хроническим облучением, на основе анализа соответствующих данных у человека и с учетом экспериментальных данных. Влияние потенциальных модификаторов на присущую нормальным тканям радиочувствительность также было оценено с точки зрения их воздействия, которое или усиливает, или уменьшает лучевое поражение, и, следовательно, оценена их способность модифицировать пороговые дозы, В отчете особое внимание обращено на появляющиеся в последнее время данные о катаракте и сердечно-сосудистых заболеваниях, при которых пороговые дозы, определяемые после длительных периодов наблюдения, оказались гораздо более низкими, чем считали раньше.

Члены Рабочей группы:

| | | |
|---|---|---|
| F.A. Stewart (Chairman) | M. Hauer-Jensen | N.J. Kleiman |
| A.V. Akleyev | J.H. Hendry | T.J. MacVittie |

Члены-корреспонденты Рабочей группы:

| | | |
|---|---|---|
| B.M. Aleman | K. Mabuchi | R.E. Shore |
| A.B. Edgar | C.R. Muirhead | W.H. Wallace |

Многочисленные полезные замечания были получены от: J. Cooper, J.W. Hopewell, M.P. Little, A. Real, M. Robbins, T. Seed, и E. Vañó.

В состав Комитета I во время подготовки отчета входили:

| | | |
|---|---|---|
| J. Preston, Chairman | A. Akleyev (until 2009) | T. Azizova (from 2009) |
| M. Blettner (until 2009) | R. Chakraborty | S. Darby (from 2009) |
| J. Hendry, Secretary | W. Morgan | C. Muirhead (until 2010) |
| N. Nakamura (from 2009) | O. Niwa (until 2009) | D. Preston (until 2009) |
| E. Ron (until 2009) | W. Rühm | S. Salomaa (from 2009) |
| A. Sigurdson (from 2009) | R. Shore (until 2009) | F. Stewart |
| D. Stram (from 2009) | M. Tirmarche | R. Ullrich (until 2009) |
| R. Wakeford (from 2009) | P.-K. Zhou | |

## Литература

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2–4).

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ОТЧЕТА

(а) Комиссия опубликовала пересмотренные рекомендации для системы радиологической защиты в Публикации 103 (МКРЗ, 2007). Публикация включала анализ ущерба здоровью, наносимого нераковыми эффектами радиационного воздействия. Эти эффекты ранее назывались детерминированными, а теперь их рекомендуется называть тканевыми реакциями, поскольку растет понимание того, что эти эффекты определяются не исключительно во время облучения, но что многие виды тканевых реакций могут модифицироваться после радиационного воздействия. Ранее Комиссией были рассмотрены разные аспекты нераковых медицинских эффектов ионизирующего излучения с низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ) излучения в Публикации 41, (МКРЗ, 1984), с высокой ЛПЭ ионизирующей радиации в Публикации 58 (МКРЗ, 1990), для кожи в Публикации 59 (МКРЗ, 1991, для кожи и глаза в Публикации 85 (МКРЗ, 2000).

(б) Недавно Комиссия инициировала подготовку обзора доступных научных данных по нераковым эффектам, атрибутируемым ионизирующему излучению с низкой ЛПЭ. Согласно заявлению МКРЗ, особое внимание должно быть уделено воздействию радиации на хрусталик и сердечно-сосудистую систему в связи с появляющимися по этой проблеме публикациями, указывающими на то, что радиационные эффекты в этих системах наблюдаются при более низких дозах, чем те, которые были указаны ранее (МКРЗ, 2007). Этот исчерпывающий обзор основывался на научных статьях, опубликованных в открытой литературе. Кроме того, были приняты во внимание наиболее значимые обзоры, подготовленные другими организациями, в частности Комитетом ООН по действию атомной радиации (НКДАР ООН, 2006).

(в) Основной акцент в обзоре был сделан на получении оценок пороговой дозы, определяемой для практических целей как доза, вызывающая лишь 1% частоты реакций в конкретной ткани или органе (МКРЗ, 2007). Данные основываются на анализе эффектов облучения, связанных с радиотерапией, радиационными инцидентами и несчастными случаями, при хроническом облучении рабочих атомных предприятий и других групп населения. Для исследования отдаленных реакций большое значение имеет длительность наблюдения, поскольку в большинстве случаев частота отдаленных реакций повышается и, следовательно, пороговая доза уменьшается с увеличением периода времени с начала облучения. Были рассмотрены данные как по заболеваемости, так и по смертности. При этом многие из предыдущих оценок не были изменены из-за отсутствия новых информативных данных, однако некоторые оценки потребовали пересмотра. В разделе 2 рассмотрены отдельные системы органов; сначала оценены данные, полученные для человека, а затем эти оценки подкреплены данными, полученными при использовании доклинических экспериментальных систем. Раздел 3 посвящен рассмотрению различных биологических модификаторов эффекта, которые используются для модификации радиационного ответа. В разделе 4 вся эта информация рассматривается применительно к пороговым дозам для условий острого, фракционированного и хронического облучений,

что требуется для определения рекомендуемых дозовых пределов для персонала и населения. Приложение А включает ряд таблиц, содержащих критические замечания по каждой из более ранних публикаций относительно радиационно-индуцированной катаракты для обеспечения надежной справочной базы для возможных изменений рекомендуемых доз.

(г) Пороги доз острого облучения, равные приблизительно 0,5 Гр, и мощности дозы хронического облучения, равные 0,4 Гр в год, остаются рекомендуемыми показателями в отношении угнетения кроветворения. Кроме того, пороговые значения дозы для смертности при остром облучении, составляющие приблизительно 1 Гр острой дозы при отсутствии медицинской помощи и 2–3 Гр (при хорошем медицинском обслуживании), остаются неизменными по сравнению с предыдущими величинами, указанными МКРЗ. Дозы пролонгированного облучения в 4–8 Гр в неделю или 10–14 Гр за 1–3 месяца являются, вероятно, переносимыми. Назначение фактора роста считается полезным, т. к. помогает повысить показатели выживаемости после облучения костного мозга; экспериментальные исследования позволяют предполагать, что пороговые дозы могут быть увеличены вдвое при хорошем лечении и применении факторов роста.

(д) Острые пороговые дозы, приводящие к смерти на 6–9-й день после облучения кишечника, составляют примерно 6 Гр, и можно рассчитывать, что хорошее медицинское обслуживание повысит этот показатель. Частота и тяжесть отсроченной радиационной кишечной интоксикации зависят от дозы облучения, объема облученных тканей кишечника, графика фракционирования, одновременного применения химиотерапии, а также наличия сопутствующих заболеваний и других индивидуальных особенностей пациента. Пороговые дозы для отдаленных радиационных эффектов указывают на более высокую чувствительность слюнных желез (околоушные железы) и печени, например, относительно более низкой чувствительности прямой кишки. Наиболее обнадеживающими средствами, которые способны защитить кишечник от лучевого поражения, являются некоторые цитокины, гормоны желудочно-кишечных пептидов и ряд питательных веществ.

(е) Пороговые дозы для мужских и женских половых органов и обоснования этих доз при остром, фракционированном/длительном и хроническом облучении остаются фактически такими же, как те, которые были рекомендованы раньше. В отношении мужского бесплодия наблюдается тенденция к уменьшению пороговой дозы при фракционированном/протрактированном облучении по сравнению с однократным облучением (обратный эффект фракционирования). Были проведены гормональные манипуляции для восстановления сперматогенеза у человека, но они показали незначительный конечный результат. В экспериментальных исследованиях на животных было изучено влияние ряда модификаторов пострадиационного биологического ответа, включая гормоны, антиоксиданты, нейтрализаторы свободных радикалов и природные соединения. Однако в настоящее время нет определенного заключения по предпочтению какого-либо из этих соединений. У женщин радиочувствительность возрастает с возрастом из-за снижения пула ооцитов. Хотя многочисленные исследования пациенток, лечившихся химиотерапией (а некоторые радиотерапией), показали,

что аналоги выделяющего гонадотропин гормона (GnRH) могут защитить функцию яичников, ни одно из этих исследований не являлось проспективным рандомизированным исследованием; таким образом, полученные данные не были убедительными.

(ж) Наиболее характерные особенности ранних и отдаленных реакций кожи на радиационное воздействие не изменились со времени выхода отчетов МКРЗ, посвященных этой теме. Реакции зависят от площади облучения кожи, эффектов фракционирования дозы и от того, облучен только эпидермис, или как эпидермис, так и дерма. У людей наиболее действенными веществами, снижающими интенсивность ранних реакций, оказались противовоспалительные соединения, а результаты применения полиненасыщенных жирных кислот на экспериментальных животных внушают определенные надежды. Для ослабления отдаленных реакций SOD, FGF, каптоприл, полиненасыщенные жирные кислоты, α-токоферол и подавление передач сигналов TGFβ оказались обнадеживающими при использовании у людей и в экспериментальных системах, при факторах изменения дозы равных 1,1–1,2 и максимальном значении около 1,5.

(з) Заболевания органов кровообращения не были ранее указаны МКРЗ среди заболеваний, вызываемых радиационным воздействием, поскольку лишь в последние несколько лет были накоплены данные по этой теме. Эти данные основываются на опыте применения радиотерапии и данных эпидемиологических исследований последствий деятельности, предполагающей возможность контакта с ядерной и другими видами радиации. Исследования не дают четкой картины относительно того, является ли избыточный относительный риск для сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем для инсульта или цереброваскулярных заболеваний. На основе имеющихся в настоящее время данных можно сделать вывод, что пороговая доза острого облучения равна приблизительно 0,5 Гр (или 500 мЗв; см. ниже примечание, касающееся употребления единиц) как для сердечно-сосудистых заболеваний, так и цереброваскулярной болезни. Исходя из этого, 0,5 Гр могут привести к тому, что это заболевание разовьется приблизительно у 1% облученных людей спустя ≥10 лет после облучения. Это – дополнение к высокому спонтанному уровню сердечно-сосудистой заболеваемости (болезни органов кровообращения составляют 30–50% от всех смертельных случаев в наиболее развитых странах). Величина дозы в 0,5 Гр на сердечную и цереброваскулярную систему может быть достигнута при некоторых медицинских вмешательствах. Следовательно, практикующие врачи должны знать об этом пороге и уделять особое внимание оптимизации. Однако существуют значительные неопределенности в оценках риска развития этих заболеваний при таком уровне дозы облучения. Из имеющихся данных невозможно определить, является ли порог дозы одинаковым при остром, фракционированном и хроническом воздействиях. Предполагается, что для целей радиационной безопасности пороговая доза является одинаковой для всех трех типов облучения, то есть приблизительно 0,5 Гр.

(и) В отношении катаракты хрусталика глаза, индуцированной в результате острого облучения, недавние исследования с формальными оценками пороговых доз в результате длительных периодов наблюдения пороговой дозы состав-

ляют приблизительно 0,5 Гр с 90–95% доверительными интервалами, включающими нулевую дозу. Эта величина в 10 раз ниже той, которая была получена в результате более ранних исследований с короткими периодами наблюдения. В ранних исследованиях не принимался во внимание увеличивающийся с уменьшением дозы латентный период; методы исследования не имели достаточной чувствительности для обнаружения ранних изменений в хрусталике, а число обследуемых лиц с дозами ниже нескольких Гр было относительно невелико. Для фракционированного и продолжительного облучений величины доз, равные 0,5 Гр, были также получены по результатам недавно проведенных исследований. Однако данные, относящиеся к продолжительному облучению, ассоциируются скорее с помутнением, чем с катарактой, нарушающей зрение, поскольку продолжительность наблюдения при таких исследованиях короче. Что касается хронического облучения в течение нескольких или многих лет, аналогичным образом большая часть данных касается легкого помутнения хрусталика. Тем не менее, не существует доказательств того, что аккумулированные пороговые дозы выше при таком сценарии облучения. Не выявлено наличия факторов уменьшения радиационного помутнения хрусталика или катаракты, но хирургическая операция по замене хрусталика достаточно хорошо освоена.

(к) Пороговые значения для пневмонита были выведены из данных по тотальному радиотерапевтическому облучению (обычно с 5-летним наблюдением), и полученные величины 6,5 Гр для острого облучения и <18 Гр для фракционированного облучения (2 Гр/на фракцию) весьма сопоставимы с ранее полученными оценками. Стероиды могут уменьшить симптомы пневмонита, но остается неясным, могут ли они защитить от развития позднего фиброза. При назначении пентоксифиллина в период радиотерапии больных раком молочной железы и легких имеются данные о снижении как ранней, так и отдаленной интоксикации, но ингибиторы АПФ не оказывали какого-либо заметного эффекта.

(л) В мочевыводящей системе почки являются самым чувствительным органом, а мочевой пузырь и мочеточники – более резистентными (вывод основан на опыте применения радиотерапии, обычно с последующим 5-летним периодом наблюдения). Пороговая доза для почек у человека составляет приблизительно 7–8 Гр при остром облучении и около 20 Гр при многократном фракционированном облучении в дозах 2 Гр на фракцию. Для отдаленных реакций в мочевом пузыре и мочеточниках пороговая доза фракционированного облучения (2 Гр на фракцию) составляет ≤50 Гр. Противовоспалительные препараты приводят к неоднозначным результатам как у человека, так и у экспериментальных животных. На сегодняшний день наиболее обнадеживающими препаратами в отношении снижения радиационно-индуцированной нефропатии являются ингибиторы АПФ и антагонисты AII-рецепторов. Доклинические исследования показали значения ФИД, равные 1,2–1,5 при профилактическом применении с момента начала облучения.

(м) Облучение костно-мышечной системы может вызвать три типа незлокачественной костной патологии, а именно: 1) остеорадионекроз, 2) спонтанный перелом (переломы при более легкой, чем обычно, травматизации) и 3) аномалии роста костей. Пороговая доза для некроза шейки бедра и переломов ребер (5 лет

после облучения) составляет приблизительно 50 Гр (по 2 Гр на фракцию) и приблизительно 55 Гр на скелетные мышцы. В противоположность зрелой кости растущая кость является одной из самых радиочувствительных из всех тканей, и в качестве критического порога дозы часто предлагается 25 Гр (по 2 Гр на фракцию). Гипербарический кислород остается единственным методом терапии, смягчающей такие клинические реакции в настоящее время.

(н) Облучение головного мозга может оказывать непосредственное влияние на щитовидную железу и гипофиз, а также влиять на ось гипоталамус – гипофиз – надпочечники и на ось гипоталамус – гипофиз – гонады. Вся эта информация была получена в результате проведения радиотерапии при использовании фракционированных доз (обычно по 2 Гр на фракцию). Гипоталамус более радиочувствителен, чем гипофиз. У детей радиационные эффекты включают дефицит гормона роста (GH), преждевременное наступление половой зрелости (после более низких доз) или позднее наступление половой зрелости (после более высоких доз), гипопитуитаризм и гиперпаратиреоз. У взрослых воздействие радиации может вызвать гиперпролактинемию, гипогонадизм, ожирение, гипотиреоз, гипертиреоз и дефицит адренокортикотропного гормона. Стратегия смягчения воздействия радиации на эндокринную систему включает замещение гормона роста у детей с радиационно-индуцированным дефицитом, замещающую терапию гормона щитовидной железы в случае его дефицита и периодически повторяющиеся инфузии GnRH в случаях пониженной секреции гонадотропина вследствие повреждения гипофиза.

(о) Пороговая доза для симптоматического повреждения спинного мозга (миелит) составляет приблизительно 50 Гр, вводимых двумя фракциями. Повреждение в высокой степени зависит от дозы на фракцию, а пороговая доза выше, когда облучаются очень небольшие объемы (<1 см длины спинного мозга). Головной мозг взрослого человека считается гораздо более резистентным в отношении некроза, но слабозаметные эффекты выявляются при гораздо меньших дозах (приблизительно 10 Гр), и также четко различимы эффекты, зависимые от облучаемого объема. Малые дозы радиации (1–2 Гр) на развивающийся мозг у детей могут вызвать отдаленные когнитивные поведенческие отклонения, причем младенцы наиболее предрасположены; при облучении в дозах >100 мГр в возрасте до 18 месяцев когнитивные нарушения могут выявляться и по достижении взрослости. Не существует признанных препаратов для снижения эффектов у людей при лечении повреждений спинного мозга, обусловленных радиацией. Экспериментальные исследования противовоспалительных препаратов, ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов AII, некоторых факторов роста и полиненасыщенных жирных кислот оказались наиболее обнадеживающими.

(п) Результатом настоящего отчета МКРЗ явились некоторые изменения пороговой дозы для тканевых реакций по сравнению с теми, которые были представлены в публикации МКРЗ 103 (МКРЗ 103). Во-первых, в соответствии с недавно проведенными различными эпидемиологическими исследованиями пороговой дозой для радиоиндуцированной катаракты в настоящее время принята доза, приблизительно равная 0,5 Гр как при остром, так и при фракционированном облучениях. Во-вторых, заболевания системы кровообращения были

признаны значительным отдаленным эффектом радиационного воздействия как в плане смертности, так и заболеваемости. Приблизительная пороговая доза, равная 0,5 Гр, была предложена для острого и фракционированного/хронического облучения на основании того, что такое воздействие может приводить к развитию заболеваний системы кровообращения у нескольких процентов облученных, хотя оценка риска при этом уровне доз имеет большие неопределенности. В-третьих, величины пороговых доз для хронического облучения зависят от длительности облучения и периода наблюдения после облучения. Различия между этими временными переменными, полученными в рамках разных исследований, делают эти величины более неопределенными. Величины, указанные как для хрусталика глаза, так и для системы кровообращения, предполагают одинаковую частоту повреждений, независимо от острого или хронического характера облучения в течение трудоспособного периода жизни при наблюдении, охватывающем 15–20-летний период наблюдения. Дальнейшие исследования могут помочь прояснить этот вопрос. В-четвертых, увеличился объем доступной информации о влиянии модификаторов биологического ответа на ослабление тканевых реакций, что приводит к модификации пороговых доз. Такие модификации являются зависимыми от агента, ткани и характера облучения, и можно предполагать, что в будущем, наряду с расширением знаний в области науки и медицины, они будут оказывать возрастающее влияние.

(р) И, наконец, ранее выраженное МКРЗ мнение о том, что дозы острого облучения приблизительно в 100 мГр не вызывают функциональных повреждений тканей, остается в силе. Поэтому стохастические риски индуцирования рака и наследственных эффектов продолжают оставаться основными рисками, которые следует рассматривать при применении большинства рекомендаций МКРЗ в ситуациях облучения рабочих или населения. Однако после острых или аккумулированных доз >0,5 Гр риск тканевых реакций (детерминированные эффекты) становится все более значимым, особенно для хрусталика глаза и заболеваний системы кровообращения спустя долгое время после облучения.

## Примечание относительно употребления единиц измерения

(с) В соответствии с конвенцией, принятой МКРЗ, дозы облучения, индуцирующие реакции тканей (детерминированные эффекты), должны быть обозначены в греях (Гр) или во взвешенных дозах относительной биологической эффективности (ОБЭД) (Гр), а не в зивертах (Зв), которые должны использоваться для обозначения стохастических эффектов. МКРЗ заявляет, что «величины “эквивалентная доза” и “эффективная доза”, и их единицы, обозначенные термином “зиверт” (Зв), не должны использоваться в количественных расчетах доз облучения или при определении необходимости применения каких-либо методов лечения в ситуациях, связанных с наличием тканевых реакций. В общем, в таких случаях дозы должны быть выражены в виде поглощенных доз в греях (Гр), а если рассматривается облучение с высокой ЛПЭ (например, нейтроны или альфа-частицы), может применяться ОБЭ-взвешенная доза, ОБЭД (Гр)» (МКРЗ, 2007). Следует признать, что во многих случаях в литературе дозы ука-

зываются в Зв или мЗв ввиду их ранее закрепившегося употребления в профессиональной среде. Кроме того, следует иметь в виду тот факт, что применимость пороговой модели для конкретных конечных точек катаракты и заболеваний системы кровообращения остается сомнительной. В отношении радиации с низкой ЛПЭ также должны использоваться обе эти единицы измерения для обозначения соответствующих величин.

## Литература

ICRP, 1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).

ICRP, 1990. RBE for deterministic effects. ICRP Publication 58. Ann. ICRP 20(4).

ICRP, 1991. Radiation effects on the skin. ICRP Publication 59. Ann. ICRP 22(2).

ICRP, 2000. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP Publication 85. Ann. ICRP 30(2).

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2–4).

UNSCEAR, 2006. Effects of Ionizing Radiation. Annex D: Effects of Ionizing Radiation on the Immune System. Report to the General Assembly. United Nations, New York.

## ГЛОССАРИЙ

**Абсолютный риск**

Риск неблагоприятного воздействия на здоровье, который не зависит от других факторов, воздействующих подобным же образом на здоровье.

**Адаптивный ответ**

Повышенная устойчивость клеток или тканей к радиации после первичной дозы или адаптация к радиационному воздействию, которая позволяет организму сохранять жизнеспособность, поддерживать фертильность и нормальную функциональную стабильность всех тканей, органов и систем в условиях хронического облучения. Основным критерием радиоадаптации является повышенная радиорезистентность (толерантность) организма и клеток критических органов.

**Ангиогенез**

Формирование новых кровеносных сосудов, обусловленное ангиогенным фактором опухоли.

**Апоптоз**

Вид быстрой гибели клеток после облучения, при котором ядро клетки организуется в характерные плотные пузырьки с последующим распадом некоторых молекул ДНК на межнуклеосомные единицы. Иногда постулируется как запрограммированный и, следовательно, потенциально контролируемый процесс.

**Аутоиммунное заболевание**

Образование антител в результате иммунного ответа на собственные молекулы, клетки или ткани. Подобный ответ возникает в результате неспособности иммунной системы отличить собственные молекулы, клетки, ткани от «чужеродных». Такие заболевания, как артрит, склеродермия, системная красная волчанка и, возможно, диабет, считаются аутоиммунными.

**Болезненность**

Болезненное состояние, побочные эффекты и симптомы заболевания.

**Болезни сердечных клапанов**

Различные нарушения сердечных клапанов, например, стеноз митрального клапана и недостаточность трехстворчатого клапана.

**Вероятность повреждения нормальных тканей**

В основном термин употребляется в моделировании реакции нормальных тканей на облучение.

**Восстановление**

На клеточном уровне: увеличение выживаемости клеток как функция времени между фракциями дозы облучения или в процессе облучения дозами малой

мощности. На уровне ткани: увеличение изоэффективной суммарной дозы ткани при уменьшении дозы на фракцию или при облучении дозами малой мощности.

**Вторичные отдаленные эффекты**

Поздние осложнения в здоровой ткани, на которые оказывают влияние степень тяжести и/или продолжительность ранних реакций в той же ткани или органе.

**Выживаемость клоногенных клеток**

Определяется как фракция клеток, которые выживают после облучения или лечения препаратами, вызывающими гибель клеток. Считается, что только клетки, способные образовывать колонии (клоногенные клетки), выживают после воздействия таких факторов (см. Гибель клетки).

**Высокая линейная передача энергии**

Излучения с высокой линейной передачей энергии (например, альфа-частицы, тяжелые ионы и продукты взаимодействия быстрых нейтронов с ядрами атомов). Характерна высокая плотность ионизации вдоль радиационных треков.

**Гибель клетки**

В контексте радиобиологии гибель клетки в основном приравнивается к любому процессу, который ведет к необратимой потере клеткой своей клоногенной способности.

**Гибкие ткани**

Популяции клеток, в которых функционирование и пролиферация происходят в одних и тех же клетках (также называемые «сложные ткани»).

**Гипербарический кислород**

Гипербарический кислород (2–3 атмосферы) используется в лучевой терапии для улучшения усвоения кислорода.

**Гипертрофическая кардиомиопатия**

Увеличение миокарда, в результате которого снижается эффективность кровотока.

**Гиперфракционирование**

Сокращение дозы за фракцию до уровня ниже традиционного, т. е. 1,8–2,0 Гр.

**Гипоплазия**

Сокращение количества клеток в ткани, например в связи с радиационно-индуцированным нарушением пролиферации в рано реагирующих тканях.

**Гипофракционирование**

Использование дозы за фракцию больше, чем традиционная (2 Гр за фракцию).

**Глотка**

Медицинское название горла от носовых и ротовых полостей вверху до гортани и пищевода внизу.

**Гормоны**

Факторы, синтезируемые в эндокринных железах; при выработке регулируют и модулируют функции многоклеточных организмов.

**Гормон роста (соматотропный гормон)**

Гормон, вырабатываемый передней долей гипофиза, который оказывает влияние в основном на рост костей и мышц. Может вырабатываться лимфоцитами в ответ на воздействие форболовым эфиром; может быть вовлечен в процесс роста лимфоцитов.

**Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор**

Цитокин, стимулирующий дифференциацию клеток-предшественников в гранулоциты.

**Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор**

Цитокин, стимулирующий дифференциацию клеток-предшественников в гранулоциты и макрофаги.

**Грей (Гр)**

Специальное название в системе СИ единицы измерения поглощенной дозы: 1 Гр = 1 Дж/кг.

**$D_0$**

Параметр в многомишенном уравнении: доза радиации, уменьшающая выживаемость в $e^1$ (т. е. 0,37) от предыдущего значения на экспоненциальном отрезке кривой выживаемости.

**Детерминированный эффект**

Повреждение в популяции клеток, которое характеризуется пороговой дозой и увеличением тяжести реакции при дальнейшем увеличении дозы. Также определяется как реакция ткани. В некоторых случаях данные эффекты могут быть модифицированы после облучения посредством применения процедур, включающих модификаторы биологического ответа.

**Доверительный предел или интервал**

Интервал, включающий самую низкую и самую высокую величину параметра, которая статистически сопоставима с данными. При 95%-м доверительном интервале существует 95%-я вероятность того, что параметр попадает в пределы доверительного интервала.

**Единица объема ткани, необходимого для восстановления функциональной способности поврежденной ткани**

Предельный объем ткани, достаточный для сохранения всего объема поврежденной ткани.

**Желудочно-кишечный синдром**

Признаки и симптомы расстройства кишечника.

**Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)**

Относится к пищеварительной системе и включает рот, пищевод, желудок и кишечник.

**Заболеваемость (показатель заболеваемости)**

Уровень встречаемости заболевания у населения в течение определенного периода времени, часто выражается в количестве случаев заболевания на 100 000 человек за год (или на 100 000 человеко-лет).

**Зиверт (Зв)**

Название в системе СИ единицы эквивалентной дозы, эффективной дозы и операционной величины дозы в радиологической защите. Единица выражается в джоулях на кг (Дж/кг). Чтобы получить зиверт, нужно дозу в Гр умножить на коэффициент качества излучения, который зависит от конкретного эффекта. Обозначение Зиверт (Зв) не должно использоваться в количественном анализе доз облучения или при определении необходимости какого-либо лечения в ситуациях, когда проявляются реакции ткани. В целом в таких случаях дозы должны рассчитываться в единицах поглощенной дозы в Гр, а в случае с излучением с высокой ЛПЭ (например, нейтроны или альфа-частицы) может использоваться обозначение ОБЭ – взвешенная доза (Гр).

**Иерархически организованные ткани**

Ткани, включающие родственную группу стволовых клеток, транзиторных (временно делящихся) клеток и постмитотических (дифференцирующихся или зрелых) клеток.

**Избыточный абсолютный риск**

Разница между уровнем заболеваемости или смертности у облученного населения и соответствующим показателем заболеваний у необлученного населения. Избыточный абсолютный риск часто выражается как аддитивный избыточный риск на 1 Гр или на 1 Зв.

**Избыточный относительный риск**

Показатель заболеваемости или смертности у облученного населения, деленный на соответствующий показатель заболеваний у необлученного населения, минус 1,0; часто выражается как избыточный относительный риск на 1 Гр или на 1 Зв.

**Изоэффективные графики**

Дозы эквивалентного эффекта (например, $ED_{50}$), нанесенные на график относительно дозы на фракцию или мощности дозы.

**Иммунная система**

Система защиты организма, которая защищает его от инородных субстанций, таких как вредоносные бактерии и вирусы.

**Инсульт**

Острое нарушение кровоснабжения головного мозга из-за окклюзии или разрыва сосуда. Прекращение поступления крови и кислорода к данным областям может привести к гибели клеток и, следовательно, к необратимой дисфункции мозга. Различают две основные формы инсульта: ишемический инсульт, вызываемый тромбами, т. е. формирующимися локально сгустками крови (тромботический инсульт), и инсульт, развивающийся вследствие оседания фрагментов дистантных сгустков в сосудистой сети головного мозга (эмболический инсульт).

**Интерфазная клеточная гибель**

Гибель облученных клеток до того, как они достигнут митоза. Иногда используется в качестве синонима апоптоза.

**Исходные уровни заболеваемости**

Заболеваемость за 1 год, наблюдаемая у населения в отсутствие воздействия исследуемого агента.

**Ишемическая (коронарная) болезнь сердца**

Обструкция кровотока в сердце вследствие сужения сердечных сосудов, ограничивающая приток крови и кислорода к сердцу. В легкой форме приводит к стенокардии, при этом ограничение кровотока вызывает дискомфорт. В тяжелой форме закупорка ведет к инфаркту миокарда (сердечному приступу), в результате которого развивается острая сердечная недостаточность.

**Квазипороговая доза**

Дозовая точка при экстраполяции дозы экспоненциального отрезка части многомишенной кривой выживаемости обратно до уровня единицы.

**Клетка-мишень**

Обновляющаяся клетка, гибель которой приводит к снижению функции ткани.

**Клоногенные клетки**

Клетки, обладающие способностью производить расширенную группу потомков (обычно как минимум 50). Они также называются «колониеобразующие клетки» или «клоногены».

**Колония**

Семейство клеток, которые происходят от одной клоногенной клетки.

**Колониестимулирующий фактор макрофагов**

Цитокины, стимулирующие образование макрофагов из плюрипотентных гематопоэтических клеток.

**Костный мозг**

Костный мозг – орган образования клеток крови, начиная с плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток до зрелых клеток крови.

**Ксеростомия**

Сухость во рту, вызванная нарушениями в работе слюнных желез.

**Лавинная гиперпролиферация клеток**

Неуклонно нарастающий процесс пролиферации/размножения клеток, вызванный клеточной гибелью.

**Латентный период или латентный интервал**

Время между началом облучения и клиническими проявлениями лучевых эффектов.

**$LD_{50/30}$**

Доза облучения, приводящая к летальности у 50% лиц в течение 30 дней; аналогично $ЛД_{50/7}$ и т. д.

**Лимфатическая система**

Сеть тонких лимфатических сосудов, которые собирают тканевую жидкость со всего тела и возвращают ее в кровь. Скопления лимфоцитов, называемые «лимфатические узлы», расположены вдоль всех лимфатических сосудов.

**Линейная беспороговая модель**

Модель доза-ответ, которая основывается на предположении, что в диапазоне малых доз доза облучения больше 0 (выше фонового уровня), прямо пропорционально повышает риск рака и/или наследуемого заболевания.

**Линейная передача энергии (ЛПЭ)**

Величина потери энергии на единицу пути ионизирующей частицы. Обычно выражается в кэВ/м.

**Линейно-квадратичная зависимость доза-эффект**

Статистическая модель, выражающая риск эффекта (например, заболевания, смерти или нарушения/повреждения) в виде суммы двух компонентов. Один пропорционален дозе (линейный член), а другой пропорционален квадрату дозы (квадратичный член).

**Линейно-квадратичная (ЛК) модель**

Модель, в которой эффект ($E$) является линейно-квадратичной функцией дозы ($d$): $E = \alpha d + \beta d^2$. Для выживания клетки: $S = \exp - (\alpha d + \beta d^2)$.

**Линейный ответ на дозу**

Статистическая модель, которая описывает пропорциональность частотности эффекта (например, заболевания или нарушения) дозе.

**Медленная регенерация**

Долговременное восстановление, происходящее во временном диапазоне от нескольких недель до месяцев, часто связанное с долговременным внутриклеточным восстановлением.

**Многомишенное уравнение**

Модель, которая допускает наличие нескольких критических мишеней в клетке, каждая из которых должна быть инактивирована для того, чтобы вызвать гибель клетки. Фракция выжившей популяции клеток вычисляется по формуле: $SF = 1 - [1 - \exp(-D/D\text{o}]n$.

**Мощность дозы**

Доза облучения, полученная за единицу времени и измеряемая, например, в Гр/ч.

**Неврологический синдром**

Признаки и симптомы повреждения центральной нервной системы, в результате которого возникает нарушение ЦНС в течение 48 часов.

**Нейроваскулярный синдром**

Вызывается облучением всего тела дозами 10–20 Гр в течение 1–72 часов, что приводит к смерти через несколько дней. Ранние симптомы включают тошноту и рвоту. Эти же и другие симптомы, такие как артериальная гипотензия, жар, головная боль, неврологические и когнитивные расстройства, а также сердечно-сосудистая недостаточность, проявляются до начала поражения желудочно-кишечного тракта и гемопоэтической системы.

**Некроз**

Гибель клетки, связанная с потерей целостности клеточной мембраны, которая возникает в аноксических участках опухоли; также вызывает гибель клеток после облучения.

**Нераковые заболевания**

Соматические заболевания, помимо рака, например, сердечно-сосудистые заболевания или катаракты.

**Низкая линейная передача энергии (низкая ЛПЭ)**

Излучения с низкой линейной передачей энергии (например, электроны, рентгеновские лучи).

**Облучение населения**

Облучение, полученное населением от радиоактивных источников, за исключением профессионального и медицинского облучения, и от нормального локального естественного радиационного фона.

**Острый лучевой синдром (ОЛС)** (иногда называется «острая лучевая болезнь»)

Представляет собой спектр реакций гемопоэтической, желудочно-кишечной, сердечно-сосудистой, центральной нервной систем на действие большой дозы острого или подострого облучения всего организма или его части. Течение болезни зависит от дозы и включает периоды: продромальный, латентный и период проявлений заболевания.

**Отдаленные ответы нормальных тканей**

Радиационно-индуцированные повреждения нормальных тканей, возникающие у людей через месяцы – годы после облучения (по определению позже, чем через 90 дней после начала лучевой терапии). Отношение α/β обычно низкое (<5 Гр).

**Отек**

Аномальное скопление жидкости, например, отек легких, связанный с накоплением жидкости в легких.

**Относительная биологическая эффективность**

Отношение дозы эталонного облучения с низкой линейной передачей энергии к дозе рассматриваемого облучения, которая вызывает аналогичный биологический эффект. Значения ОБЭ варьируют в зависимости от дозы, мощности дозы и ожидаемого биологического результата.

**Относительный риск**

Выражение риска относительно подразумеваемого исходного риска. Если суммарный риск равен удвоенному подразумеваемому исходному риску, то относительный риск равен 2.

**Параметры защиты**

Величины доз, разработанные НКДАР ООН с целью радиологической защиты, позволяющие проводить количественный анализ степени облучения человеческого тела ионизирующим излучением как при частичном, так и при тотальном внешнем облучении, а также при поступлении радионуклидов в организм.

**Первичный наклон**

Наклон начальной части кривой выживаемости клеток, обычно обозначен параметром α в линейно-квадратичной модели.

**Перикардит**

Воспаление перикарда, мембраны, окружающей сердце, чаще всего обусловленное инфекционными агентами, но, согласно достоверным данным, может также быть вызвано высокими дозами радиации.

**Поглощенная доза излучения**

Энергия ионизирующего излучения, поглощаемая единицей массы облучаемого вещества в определенный момент. За единицу поглощаемой дозы в системе СИ принят грей (Гр): $D$ = 1 Дж/1 кг = 1 Гр.

**Пожизненный риск**

Риск осложнений или смерти по какой-то конкретной причине за весь период жизни человека.

**Пороговая доза для реакций тканей**

Доза, при которой отмечается 1% распространенности определенных лучевых реакций ткани.

**Прогноз**

Ожидаемый или вероятный исход.

**Программированная гибель клеток**

Гибель клеток, происходящая в результате активной деятельности молекул в клетках. Примерами являются: апоптоз, аутофагия, старение и в некоторых случаях даже некроз.

**Продромальная фаза**

Признаки и симптомы, возникающие в первые 48 часов после облучения, как часть реакции на частичное облучение или облучение всего тела («лучевая болезнь»).

**Профессиональное облучение**

Данное понятие относится ко всем видам облучения, получаемого персоналом в процессе работы, кроме следующих случаев: 1) облучение, исключенное из-под действия регулирующих требований, и облучение от источников или видов деятельности, выведенных из-под действия регулирующих требований; 2) любое медицинское облучение; 3) облучение от естественного радиационного фона, нормального для данной местности.

**Профилактический**

Относящийся к мерам предупреждения заболеваний или к лекарственной терапии.

**Радиомодифицирующие агенты**

Вещество (например, лекарственный препарат), которое само по себе не оказывает воздействия на клетки или ткани, но изменяет реакцию организма на облучение.

**Радиореактивность**

Уровень реакции ткани на облучение. Клиническая реактивность на курс лучевой терапии зависит от множества факторов, одним из которых гипотетически является клеточная радиочувствительность.

**Радиосенсибилизатор**

В целом любой агент, увеличивающий чувствительность клеток к облучению. В большинстве случаев применяется к электрон-аффинным химическим веществам, которые имитируют кислород при устранении повреждений, вызванных свободными радикалами; хотя в отношении данных веществ правильнее было бы использовать термин «гипоксические клеточные сенсибилизаторы».

**Радиочувствительность клеточная**

Чувствительность клеток к ионизирующему излучению *in vitro*. Обычно обозначается фракцией выживших клеток при дозе 2 Гр (т. е. SF2) или параметрами линейно-квадратичного или многомишенного уравнений.

**Ранние ответы нормальных тканей**

Радиационно-индуцированное повреждение нормальных тканей, которое проявляется через несколько недель – месяцев после облучения (по определению примерно через 90 дней после начала лучевой терапии). Отношение α/β зачастую большое (>6 Гр).

**Распределение Пуассона**

Распределение, применимое, когда вероятность явления мала, но количество наблюдений велико. Распределение вероятностей идет от нуля до бесконечности; важной характеристикой распределения является то, что среднее равно отклонению.

**Реакция «трансплантант против хозяина»**

В трансплантологии – реакция иммунокомпетентных клеток донора на антигены в клетках хозяина. В трансплантантах костного мозга человека – часто летальное состояние.

**Репопуляция**

Описывает пролиферацию выживших клоногенных опухолевых клеток во время фракционированной лучевой терапии. Быстрая репопуляция клоногенных опухолевых клеток во время терапии является важным фактором в определении резистентности к лечению. Также характеризует регенеративную реакцию рано реагирующих тканей на фракционированную лучевую терапию, результатом чего является увеличение толерантности к облучению с увеличением общего времени лечения.

**Репродуктивная целостность**

Способность клеток делиться многократно и, следовательно, быть «клоногенными».

**Риск, скорректированный по ущербу**

Вероятность возникновения стохастического эффекта, модифицированная с учетом разных компонентов ущерба, с целью оценить тяжесть последствий.

**Ростовая фракция**

Доля жизнеспособных клеток в процессе активного деления клетки.

**Сердечные аритмии**

Аномально медленное (брадикардия) или быстрое (тахикардия) сердцебиение, часто вызываемое нарушением электрических импульсов, координирующих сокращение четырех камер сердца.

**Синдром**

Совокупность признаков или симптомов, происходящих одновременно и характеризующих заболевание или нарушение.

**Ситуационно-обновляющиеся (сложные или гибкие) ткани**

Ткани, состоящие из популяций клеток, способных как к делению, так и к функционированию.

**Сложные ткани**

Популяции клеток, способных как к делению, так и к функционированию (так называемые «гибкие» или «ситуационно-обновляющиеся ткани»).

**Смягчение отрицательных последствий**

Мероприятия, проводимые с целью уменьшить тяжесть или риск побочных эффектов облучения; применяются во время облучения или сразу после него и до возникновения клинически выраженных симптомов (т. е. во время латентного периода).

**Соединительная ткань**

Ткань организма, соединяющая и поддерживающая различные структуры организма. Например, кости, хрящи и мышцы.

**Стволовые клетки**

Клетки с неограниченной пролиферативной способностью к самообновлению и дифференцированию с целью образования различных типов клеток в семействе.

**Стохастические эффекты облучения**

Злокачественные заболевания и наследуемые эффекты; вероятность возникновения данных эффектов, но не их тяжесть, выступает функцией беспороговой дозы.

**Телеангиэктазия**

Патологическое расширение капилляров и очень маленьких артерий, наблюдаемое в облученных тканях и органах, связанное с поздними лучевыми эффектами.

**Толерантная доза**

Максимальная доза облучения или интенсивность фракционированной лучевой терапии, следствием которой является допустимая низкая вероятность осложнений (обычно от 1 до 5%). Фактическое значение зависит от протокола лечения, объема облученной ткани, сопутствующей терапии и т. д., а также от состояния органа и/или пациента.

**Транзиторные клетки**

Дифференцирующиеся пролиферативные клетки, увеличивающие выработку клеток в иерархически организованной ткани.

**Трансформирующий фактор роста**

Цитокин, который регулирует множество биологических процессов, необходимых для развития эмбриона и гомеостаза тканей и который в силу этого участвует в заживлении поврежденной ткани. Эффекты могут различаться в зависимости от рассматриваемой ткани, например, TGF-β ингибирует пролиферацию эпителиальных клеток, но стимулирует пролиферацию фибробластов.

**Тромбоцитарный фактор роста**

Белок, вызывающий рост фибробластов и участвующий в заживлении ран; также оказывает влияние на некоторые эпителиальные, эндотелиальные и мезенхимальные клетки.

**Ущерб**

Определяется как суммарный вред здоровью, полученный группой облученных и их потомками в результате облучения радиоактивным источником. Ущерб – это многоплановое понятие. Его основные компоненты являются стохастическими величинами: вероятность атрибутируемого летального рака, взвешенная вероятность атрибутируемого нелетального рака, взвешенная вероятность тяжелых наследуемых эффектов, а также сокращение продолжительности жизни, если ущерб нанесен.

**Фактор времени**

Характеризует изменения изоэффективной суммарной дозы для локального контроля опухоли или при осложнениях в здоровых тканях, происходящих при изменении общей продолжительности лечения.

**Фактор изменения дозы (ФИД)**

Отношение доз облучения в присутствии и отсутствии модифицирующих агентов, оказывающих одинаковый биологический эффект.

**Фактор роста**

Сывороточный протеин, стимулирующий деление клетки, когда она связывается с рецептором клеточной поверхности.

**Физиологическое старение**

Необратимое угнетение клеточного деления, связанное с дифференциацией, возрастом или повреждением клетки.

**Форсированное фракционирование**

Сокращение общего времени без значительного изменения величины дозы за фракцию или суммарной дозы.

**Фракционирование**

Ежедневная доза облучения, рассчитанная путем деления суммарной дозы на конкретное число (обычно ежедневных) лечебных процедур.

**Функциональные субъединицы**

Функциональные субъединицы тканей (например, нефроны в почках, альвеолы в легких).

**Цитокины**

Полипептиды, изначально определялись как вырабатываемые лимфоцитами и участвующие в поддержании иммунной системы. Эти факторы оказывают плейотропный эффект не только на гемопоэтические клетки, но также и на другие типы клеток.

**Чувствительность к фракционированию**

Зависимость изоэффективной дозы облучения от дозы на фракцию. Обычно выражается отношением α/β: высокая чувствительность к фракционированию характеризуется низким отношением α/β (см. Отношение α/β).

**$ED_{50}$**

Доза облучения, которая предположительно вызывает специфический эффект (в нормальной ткани) у 50% облученных лиц («эффект дозы» – 50%).

**Экспоненциальная кривая выживаемости**

Кривая выживаемости без порога или отрезка плеча, которая представлена прямой линией на полулогарифмическом графике.

**Экстраполяционное число**

Параметр в многомишенном уравнении: точка на шкале выживаемости, к которой обратно экстраполирует неизогнутый отрезок прямой.

**Эпителий**

Тонкий слой клеток в коже, слизистой оболочке или в любом протоке, который заменяет стареющие клетки посредством деления клеток.

**Эритропоэтин**

Цитокин, регулирующий уровень эритроцитов и стимулирующий поздние эритроидные клетки-предшественники к формированию небольших колоний эритроцитов.

**Эффект мощности дозы**

Уменьшение реакции на облучение с уменьшением мощности дозы.

**Эффект объема**

Зависимость лучевого повреждения от объема облученной ткани и распределения дозы облучения в органе в зависимости от его строения.

**Эффект размера поля**

Зависимость повреждения здоровых тканей от размера облучаемой области (особенно кожи); в современной литературе в основном обозначается как «эффект объема».

## Литература

AGIR, 2009. High Dose Radiation Effects and Tissue Injury. Report of the Independent Advisory Group on Ionizing Radiation. Doc. HPA, RCE-10. The Health Protection Agency, Chilton, UK.

AGIR, 2010. Circulatory Disease Risk. Report of the Independent Advisory Group on Ionizing Radiation. Doc. HPA, RCE-16. The Health Protection Agency, Chilton, UK.

Hall, E.J., Giaccia, A.J., 2006. Radiobiology for the Radiologist. Lippincott, Williams and Wilkins, New York.

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2–4).

Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), 2009. Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold, London.

Thames, H.D., Hendry, J.H., 1987. Fractionation in Radiotherapy. Taylor and Francis, London.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Цель отчета

(6) Целью настоящего отчета является рассмотрение тканевых эффектов и последствий для здоровья, связанных с воздействием ионизирующей радиации, с особым вниманием к их значению для определения допустимых уровней облучения в радиационной защите и для оценки риска здоровью после аварийного или терапевтического облучения. Отчет был подготовлен Рабочей Группой Комитета 1 МКРЗ, в сферу действий которой входили следующие задачи: рассмотреть и дать оценку научным публикациям, посвященным воздействию ионизирующего излучения на развитие нераковых эффектов в нормальных тканях, как в контексте высоких доз, полученных больными в связи с лучевой терапией по поводу злокачественных опухолей или в результате аварийного облучения, так и в контексте более низких доз, полученных в результате аварийного или профессионального облучений, или во время других инцидентов с неизвестными уровнями облучения. Данный отчет содержит обновленную информацию, ранее представленную в Публикации 41 МКРЗ (ICRP, 1984), а также включает новые данные относительно сердечно-сосудистых эффектов и риска радиационно-индуцированной катаракты (Раздел 2). Влияние потенциальных модификаторов исходной радиочувствительности нормальных тканей также будет рассмотрено в связи с воздействием соединений, которые или обостряют и увеличивают, или уменьшают и ослабляют последствия радиационного поражения (Раздел 3).

(7) Публикуемый отчет рассматривает перечисленные выше возможности, но не претендует на представление исчерпывающего обзора литературы. Ранее было издано несколько обширных обзоров, посвященных воздействию излучения на различные нормальные ткани (Potten and Hendry, 1983; UNSCEAR, 1988; Scherer, et al., 1991; AGIR, 2009; Shrieve and Loeffler, 2011), а также на отдельные системы организма, например, кожу (Potten, 1985; ICRP, 1991), кишечник (Potten and Hendry, 1995), костный мозг (Hendry and Lord, 1995) и иммунную систему (UNSCEAR, 2006). Вместо этого в данном отчете дается критическая оценка радиационного ответа каждой из различных тканей для целей радиационной защиты (Раздел 4) с особым акцентом на те ткани и органы, которые считаются самыми важными, исходя из анализа соответствующих данных у человека и в эксперименте. Формат этого отчета был выбран так, чтобы разные аспекты ответа каждой органной системы могли быть описаны последовательно в Разделах 2, 3 и 4. Подробные описания эффектов облучения от высокой ЛПЭ и пренатального облучения не включены, поскольку они были рассмотрены в Публикациях МКРЗ 58 (ICRP, 1990) и 90 (ICRP, 2003) соответственно.

## 1.2. Определение и характеристика реакций ткани на ионизирующее излучение

(8) Результатом воздействия больших доз излучения может быть гибель значительного количества клеток, достаточного для того, чтобы вызвать выраженные реакции тканей. Эти реакции могут наблюдаться в ранний период (спустя дни) или в более отдаленный период (спустя месяцы или годы) после облучения в зависимости от типа рассматриваемой ткани. Снижение регенерации популяции паренхиматозных клеток, модифицированное влиянием стромы, играет важную роль в патогенезе ранних тканевых реакций. Доза, при которой обнаруживается нарушение, зависит от точно установленного уровня ущерба и от чувствительности используемого метода выявления.

(9) После того, как термин «стохастический» был введен для описания эффектов в отдельной клетке, таких как мутагенез, в Публикации 41 МКРЗ (ICRP, 1984) появился термин «нестохастические» для обозначения эффектов, вызванных повреждениями в популяциях клеток. Этот термин позже сочли неподходящим, и его заменили термином «детерминированный», означающим «причинно обусловленный предшествующими событиями». В настоящее время признано, что как ранние, так и отдаленные тканевые реакции не обязательно являются предопределенными, они могут быть изменены после облучения путем применения различных модификаторов биологического ответа. Поэтому считается предпочтительным обозначать эти эффекты термином «ранние» или «поздние» реакции тканей или органов. В Публикации 60 (ICRP, 1991) акцент был сделан на радиационно-индуцированной гибели клеток в связи с повреждением ткани. С тех пор стало ясно, что цитотоксические эффекты облучения не могут объяснить все реакции ткани и что нелетальные последствия облучения клеток и тканей с результирующими нарушениями в молекулярной сигнализации клетки также играют критическую роль в определении реакции ткани на излучение. Дальнейшее обсуждение этого вопроса представлено в Разделе 1.3.7.

(10) Проявления повреждений ткани изменяются от одной ткани к другой в зависимости от клеточного состава, скорости пролиферации и механизмов реакции на облучение, которые могут быть высоко тканеспецифичными. Примеры, которые более подробно обсуждаются в Разделе 2, включают катаракту хрусталика глаза, нераковые повреждения кожи, снижение числа клеток в костном мозге, вызывающее недостаточность кроветворения, и повреждение половых клеток, приводящее к снижению плодовитости. Реакции ткани, особенно аллергические реакции замедленного типа, также зависят от повреждения кровеносных сосудов или элементов внеклеточной матрицы, что свойственно большинству органов.

(11) Ранние реакции ткани (от часов до нескольких недель после облучения) могут носить воспалительный характер и развиваться в результате изменений проницаемости клетки и выделения медиаторов воспаления. Последующие реакции часто являются результатом гибели клеток (например, воспаление слизистой оболочки и десквамация в эпителиальных тканях), хотя нецитотоксические эффекты в тканях также способствуют развитию этих ранних реакций. Отда-

ленные реакции тканей (от месяцев до лет после облучения) называют реакциями «общего типа», если они происходят в результате повреждений непосредственно в ткани-мишени, например, сосудистые окклюзии, приводящие к глубокому некрозу ткани после продолжительного облучения, или «вторичными», если они развиваются в результате ранних тяжелых аллергических реакций, например, кожный некроз в результате обширной эпидермальной десорбции, или хронической инфекции кишечных структур, вызванной тяжелым изъязвлением слизистой (Dorr and Hendry, 2001). Однако важно понять, что эти два состояния не являются взаимоисключающими и часто сосуществуют.

(12) Постепенно становилось все более очевидно, что строение тканей и органов играет большую роль в их реагировании на облучение. Парные органы (например, почки и легкие) или органы, в которых функциональные субъединицы (FSUs) располагаются параллельно (например, печень), могут выдержать инактивацию многих FSUs без клинических признаков повреждения вследствие существенной резервной способности и компенсаторного влияния остающихся FSUs. Это одна из основных причин существования пороговой дозы нарушения функции, особенно при повышенной толерантности в случаях частичного облучения органа, при котором критическая часть органа может не пострадать. При превышении пороговой дозы с увеличением дозы возрастает тяжесть функциональных нарушений. Напротив, у органов с последовательной структурой (например, у спинного мозга) функциональный резерв незначителен или отсутствует, и толерантная доза гораздо меньше зависит от облученного объема. В таких органах функциональное нарушение, наблюдаемое при дозах выше пороговой, проявляет скорее тенденцию к двойственной природе, чем к повышению тяжести повреждения с увеличением дозы (см. Раздел 1.3.6).

(13) Пороговая доза для данного эффекта может быть определена как доза, ниже которой развития эффекта не наблюдается. Определение этой дозы представляет собой трудную задачу. Один способ, который может быть использован для оценки пороговых эпидемиологических данных, включает изучение самой низкой дозы, при которой может быть выявлена значимая положительная зависимость дозового ответа. При этом существуют ограничения, касающиеся размера выборки и модели, используемой для подгонки данных. В данном отчете «пороговая доза» определяется как $ED_1$ (estimated dose – величина дозы, вызывающая эффект с частотой 1%), которая обозначает уровень излучения, необходимый для индуцирования конкретного наблюдаемого эффекта у 1% облученных индивидов (ICRP, 2007: Приложение А, рис. 1.1). Хотя $ED_1$ не является «истинным» порогом в том смысле, что эффект полностью отсутствует, он используется в практическом смысле для целей радиационной защиты. Использование более низких уровней приведет к меньшим неопределенностям величин, что приемлемо в практическом плане для некоторых целей, но не для других. Это было бы еще дальше от «истинного» порога.

В случае эритемы кожи, например, $ED_1$ приблизительно равна 5–6 Гр, полученным при однократном облучении, что выше, чем $ED_1$ для индуцирования временной депиляции (4 Гр), но ниже, чем $ED_1$, индуцирующей десквамацию

и некроз (6–10 Гр), как это описано в Разделе 2.4. Определение $ED_1$ может быть осложнено наличием существенных исходных уровней специфических тканевых эффектов или заболеваний, развивающихся в связи со старением при отсутствии радиационного воздействия, например, катаракты или заболевания органов кровообращения. Во всех этих случаях $ED_1$ относится к эффектам, только начинающим подниматься выше исходных уровней у необлученных, сопоставимых по возрасту индивидов, а в случае нарушений кровообращения, и с величиной дозы, которая может увеличить уже имеющуюся высокую спонтанную заболеваемость или смертность только на 1%. Использование $ED_1$ не означает, что при более низких дозах не развиваются никакие биологические эффекты; она просто определяет дозу, выше которой определенные эффекты становятся клинически выраженными у небольшого процента лиц.

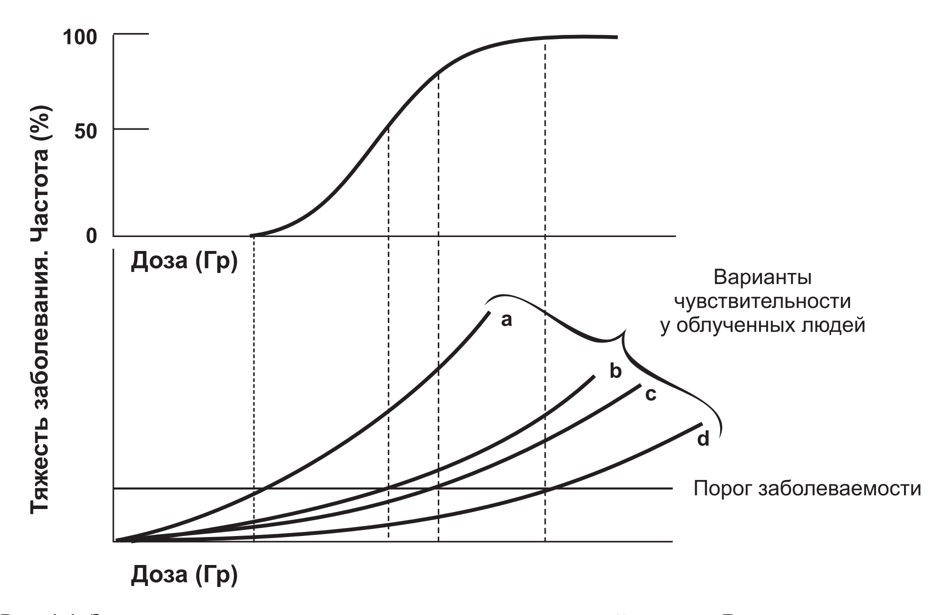



Рис. 1.1. Зависимость частоты или тяжести тканевых реакций от дозы. Вверху: частота тканевых реакций как функция дозы в популяции лиц с различной чувствительностью. Внизу: зависимость тяжести реакций от дозы для четырех субпопуляций с разной радиочувствительностью [a – наиболее радиочувствительные, d — наименее радиочувствительные], составляющие популяцию. Извлечение из Публикации 60 МКРЗ (ICRP, 1991; Hendry et al., 2006).

(14) В отличие от $ED_1$, термин «толерантная доза» используется для обозначения максимального количества излучения, которое ткань может перенести без появления клинических признаков повреждения в более чем несколько процентов случаев. Термин «клинически значимый» используется для обозначения уровня тяжести повреждения, который не только является выявляемым, но также ассоциируется с выраженными симптомами или признаками нарушения функции. Источником имеющихся знаний о зависимостях «доза-эффект» при

тканевых или органных реакциях у человека в значительной степени является опыт радиотерапии, при которой устанавливаются дозы и условия облучения, приводящие или не приводящие к неблагоприятным побочным эффектам у небольшой доли больных. В качестве критерия часто принимают уровень 1–2%, который, однако, может изменяться в зависимости от тяжести повреждения. Эта величина может составлять меньше 1% в случае индуцированного паралича, тогда как в случае других менее тяжелых и излечимых повреждений она может достигать нескольких процентов. Анализ этих эффектов обычно основывается на относительно грубой оценке тяжести повреждения, т. е. на выраженных клинических проявлениях. Следовательно, термин «толерантность» в том значении, в котором он употребляется в этом отчете, обозначает способность ткани переносить облучение без признаков интересующих нас повреждающих эффектов. Это не означает, что менее тяжелые эффекты (т. е. субклинические) отсутствуют. Кроме того, следует признать, что большинство отдаленных эффектов облучения развивается с течением времени. Переносимые дозы для определенных уровней повреждений не являются, таким образом, абсолютными, они снижаются с увеличением периода наблюдения, и их следует относить к определенному периоду после облучения (например, 5 лет). Обзор большого числа различных клинических данных показал, что повышение частоты случаев отдаленных повреждений нормальных тканей происходит при приблизительно экспоненциальной кинетике, которую можно было бы определить количественно как процент пациентов под риском развития конкретного эффекта в год (Jung et al., 2001). Эта доля риска оставалась относительно постоянной со временем для конкретного отдаленного эффекта, но могла изменяться в зависимости от типа ткани (например, 5% в год для кожи и 12–14% в год для мочевого пузыря и подвздошной кишки) после предоперационной лучевой терапии по поводу рака прямой кишки (Jung et al., 2001). Большая часть просмотренных данных не изменялась из года в год в течение почти 10-летнего периода наблюдения, но некоторые исследования демонстрировали продолжающуюся в некоторых тканях реализацию отдаленных повреждений спустя 20, 25 и 30 лет. Это указывает на необходимость использования для целей защиты рабочих и населения очень длительных периодов наблюдения для оценки накопленных с течением времени повреждений.

## 1.3. Общие закономерности развития радиационных эффектов в клетках и тканях

### 1.3.1. Выживаемость клетки

(15) Уменьшение популяции клеток играет большую роль в развитии ранних десквамационных реакций в эпителиальных тканях после облучения. В нескольких типах клеток и тканей быстрая гибель клеток после облучения опосредована апоптозом, как это видно на примере лимфоцитов и ацинарных клеток слюнной железы. В других тканях гибель клеток, главным образом, вызывается несостоятельностью регенеративных стволовых клеток, которые могут пере-

живать состояние апоптоза до или после митоза, или пролиферирующих (дифференцирующихся) клеток. Большинство типов непролиферирующих зрелых клеток погибает не от облучения, но от естественного старения. Преждевременное старение может способствовать некоторым отдаленным последствиям облучения.

(16) Термин «выживаемость клетки» *(“cell survival”)* в контексте этого обсуждения определяется как способность клетки пролиферировать бесконечно и формировать колонии дочерних клеток. Средняя доза, достаточная для того, чтобы нарушить репродуктивную способность клетки, как правило, намного меньше, чем та, которая потребуется для нарушения ее метаболической или функциональной активности. Таким образом, использующийся здесь термин «гибель клеток» *(“cell death”)* означает потерю клеткой своей репродуктивной способности, но не обязательно потерю физической жизнеспособности или других функций.

(17) Для определенного уровня повреждения тканей в органах, подобных кишечнику, показана четкая связь между выживанием тканевых мишенных клеток и уровнем раннего повреждения тканей, что демонстрирует значение выживания клеток-мишеней при реакциях такого типа (Thames and Hendry, 1987). Что касается отдаленных медленно развивающихся реакций, связь между выживанием клеток-мишеней и повреждением гораздо менее ясна.

(18) Со времени появления Публикации 60 МКРЗ (ICRP, 1991) закрепилось использование линейно-квадратичной модели (ЛК) для описания выживания клетки в зависимости от дозы для сравнения изменений при изоэффективной суммарной дозе, результирующей изменения мощности дозы или величину дозы на фракцию (рис. 1.2).

(19) В ЛК-формуле: $S = \exp - (\alpha D + \beta D^2)$ константа $\alpha$ описывает линейный компонент предрасположенности клетки к гибели на полулогарифмическом графике выживания (log) относительно дозы (линейный), $\alpha/\beta$ описывает увеличивающуюся чувствительность клеток к более высоким дозам облучения. Отношение $\alpha/\beta$ представляет собой дозу, при которой линейные (невосстанавливаемые) и квадратичные (восстанавливаемые) компоненты клеточной гибели равны. Это отношение есть мера изгиба кривой выживания. Компонент $\beta$ проявляет тенденцию к повышению, и, следовательно, отношение $\alpha/\beta$ понижается, а кривая на полулогарифмическом графике является более выраженной при изучении однородных, медленно пролиферирующих популяций клеток, подобных клеткам таких медленно восстанавливающихся органных систем, как почки и спинной мозг. Компонент $\beta$ относительно меньше, и, следовательно, отношение $\alpha/\beta$ повышается, а кривая выживания более выпрямлена при анализе гетерогенных, быстро пролиферирующих популяций клеток, таких как популяции регенеративных, быстро пролиферирующих клеток (например, клетки-мишени слизистой оболочки рта и кишечника). Одним из компонентов такого выпрямления является относительно короткий промежуток времени, имеющийся для репарации, между облучением и митозом. Другим возможным компонентом является наличие субпопуляций с различной чувствительностью, зависящей от фазы клеточного цикла. Отношение $\alpha/\beta$ находится обычно в диапазоне 7–20 Гр

при ранних тканевых реакциях (в качестве среднего значения обычно используется величина 10 Гр) и в диапазоне 0,5–6 Гр при отдаленных реакциях (в качестве среднего значения обычно используется величина 3 Гр). Такое применение ЛК-модели не включает фактор времени; таким образом, не учитывается репопуляция выживших клеток при увеличении общей продолжительности всего периода лечения.

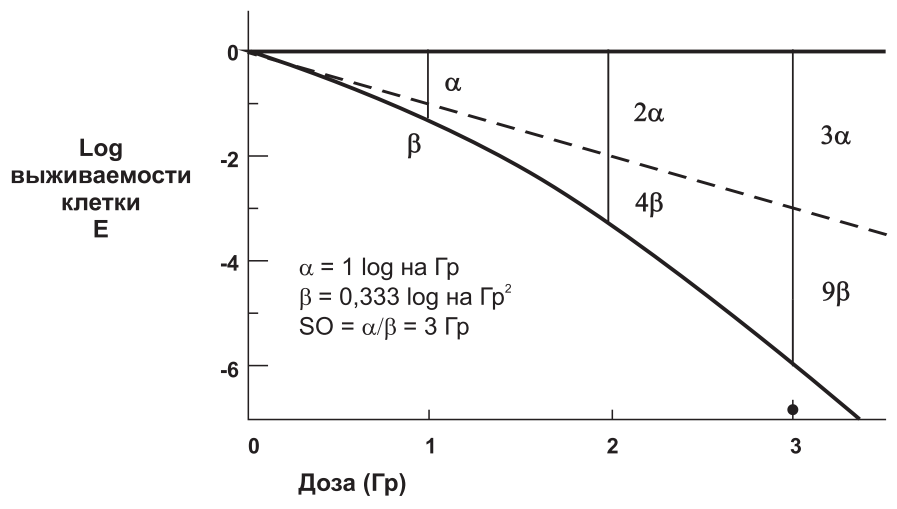



Рис. 1.2. Зависимость «доза-ответ» для выживания клетки (S) на полулогарифмическом графике ($\log S = E$) описана линейно-квадратичным уравнением $S = \exp - (\alpha D + \beta D^2)$ или $E = -(\alpha D + \beta D^2)$ (Fowler, 2006). α и β – коэффициенты невосстанавливаемых и восстанавливаемых компонентов радиационного поражения. α есть число log $S$ ($e$) гибели клеток на Гр; β – число log $S$ на Гр². Компонент β исчезает при периоде полураспада от минут до часов, поэтому очень низкие мощности доз показывают кривые выживания, близкие к α-кривой.

(20) Период полурепарации обычно равен 1–2 часам, при этом часто присутствует второй, более медленный, компонент репарации. Это означает, что после острого облучения должно пройти много часов, прежде чем выжившие клетки пройдут почти полную репарацию. Значение неполной репарации возрастает при фракционированном облучении (см. ниже). При использовании мощности доз ниже приблизительно 10 сГр/мин происходит репарация некоторых радиационных повреждений клетки во время облучения. Это вызывает уменьшение β-компонента вплоть до нулевой величины при очень низких показателях мощности дозы. Компонент α не может быть модифицирован изменением мощности дозы. Характерной особенностью некоторых типов клеток является гиперчувствительность к дозам ниже 0,5 Гр. Форма кривой, описывающей выживание таких высокочувствительных клеток, облученных низкими дозами, характеризуется более крутым изгибом кривой, чем тот, который можно предполагать, исходя из обратной экстраполяции ответа при более высоких дозах. Полагают, что это обусловлено стимуляцией процессов репарации при дозах выше 0,2–

0,3 Гр, когда имеется достаточное количество индуцированных двунитевых разрывов ДНК, чтобы задействовать сигнальную систему ответа на повреждение (Joiner et al., 2001). Результатом этого является ограничение использования линейно-квадратичного подхода в отношении величин доз вплоть до вышеуказанных низких уровней. Это явление было выявлено при наблюдении за ранними кожными реакциями у людей, кожными реакциями и повреждениями почек в экспериментальных системах, а также *in vitro*. Значимость явления гиперчувствительности для величины пороговых доз, вызывающих тканевые реакции, пока не ясны. При облучении с высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ) наблюдается более низкий уровень репарации, и, следовательно, компонент β и эффекты мощности дозы или низки, или отсутствуют. Отсутствует также компонент гиперчувствительности на кривой выживаемости после воздействия излучений с высокой ЛПЭ.

(21) Согласно описаниям кривой «доза-ответ» в ранние годы становления радиобиологии, у нее определялось наличие начального плеча, затем шла часть, которая на полулогарифмическом графике выглядела прямой или почти прямой. Кривая характеризовалась двумя из трех параметров: $D_0$ – доза, необходимая для снижения выживаемости до 37% на экспоненциальном отрезке кривой, и экстраполяционное число $n$ на оси log-выживаемости, или $Dq$ (квазипороговая доза экстраполяции экспоненциальной кривой на ось дозы). Параметры кривой выживаемости связаны функцией $\log_e n = D/D_0$. В настоящее время признано, что, хотя эта формальная система часто неплохо описывает ответы на однократные высокие дозы, линейно-квадратичный подход более адекватен при использовании фракционированных доз, как это практикуется в клиниках, когда используются величины доз, варьирующие в пределах весьма узкого диапазона. Этот диапазон находится в области плеча кривой выживания клетки, которая плохо описывается терминологией $D_0/n$.

### 1.3.2. Кинетика ткани

(22) Ткани значительно различаются по показателям, при которых составляющие их клетки в норме замещаются, и по популяционной динамике, через посредство которой происходят продукция, дифференциация, старение и гибель клеток. Эти различия влияют на быстроту, с которой различные ткани манифестируют эффекты облучения с учетом того, что реализация радиационно-индуцированной гибели клетки обычно откладывается до митоза. У быстро пролиферирующих тканей имеется определенный компартмент стволовых клеток (способных к неограниченному обновлению), из которого берут начало компартмент пролиферирующих клеток и компартменты дифференцирующихся и функционирующих постмитотических клеток. Реализация радиационно-индуцированного повреждения во времени зависит от продолжительности жизни сравнительно радиорезистентных зрелых клеток и, таким образом, является относительно независимой от дозы. При использовании фракционированных или продолжительных облучений пролиферация стволовых клеток может компенсировать гибель клеток и уменьшить повреждение, вызванное облучением.

Примеры быстро пролиферирующих тканей включают эпителий кишечной слизистой оболочки, костный мозг и эпидермис.

(23) Другие типы тканей могут обладать стволовыми клетками, но эти клетки действуют не так, как это происходит в четко иерархических тканях, когда их деятельность направлена на спасение этих тканей от повреждения после воздействия острых доз. Они также обладают большими популяциями функциональных зрелых клеток, несколько групп которых еще способны пройти несколько циклов делений и помочь восстановить функции после некоторого снижения количества клеток. Раньше эти ткани назывались «гибкими тканями», а сейчас их обычно называют «комплексными тканями». Такие ткани характеризуются очень низкими уровнями пролиферативной активности клеток, и время развития их реакции на излучение зависит от дозы. Эти реакции могут проявиться спустя долгое время после облучения. Гораздо меньшей защиты со стороны регенеративной или компенсаторной пролиферации следует ожидать при фракционированном или хроническом облучении тканей этого типа, например, в печени, в которой уровень обновления паренхиматозных клеток низок, или в кровеносных сосудах, в которых метаболизм эндотелиальных клеток также очень низок (Michalowski, 1981; Wheldon et al., 1982).

(24) Так как ткани и органы состоят из множества различных клеток с различными уровнями пролиферации, реализация радиационного поражения не происходит одновременно во всех компартментах популяций клеток в пределах данной ткани. При фракционированном или хроническом облучении манифестация радиационного поражения также может быть изменена компенсаторной пролиферацией и другими гомеостатическими процессами, которые изменяют кинетику клетки.

(25) На уровне ткани множество механизмов могут определять порог дозы для нарушения функции ткани, даже если не существует порога для гибели клеток-мишеней. Эти механизмы включают репопуляцию за счет выживших клеток; способность дифференцирующихся, созревающих и функциональных клеток компенсировать до некоторой степени ущерб, нанесенный компартменту стволовых клеток; способность ткани к прохождению компенсаторных изменений для поддержания резерва дифференцирующихся клеток и наличие в органе функциональных резервов. Это объясняет, почему иногда для значительного нарушения функции ткани требуются относительно большие дозы, а также почему этот порог варьирует в зависимости от типа ткани и рассматриваемого функционального параметра.

### 1.3.3. Эффекты фракционированного и хронического облучения

(26) Когда доза облучения делится на две или больше фракции, ее биологическая эффективность, как правило, снижается. Основными двумя факторами, способствующими этому эффекту, являются репарация сублетальных повреждений и замена клеток с летальными повреждениями путем репопуляции. Другие типы внутриклеточной репарации – «потенциально летальные повреждения» и «медленная репарация» – могут также способствовать увеличению вы-

живаемости клеток. Замена клеток может также осуществляться за счет миграции неповрежденных клеток из необлученных участков.

(27) В противоположность эффектам внутриклеточной репарации и замены клеток переход клеток выжившей популяции на радиочувствительные стадии клеточного цикла может при определенных условиях повысить цитотоксическую эффективность данной дозы при ее фракционировании (Withers and Elkind, 1969; UNSCEAR, 1982).

*Репарация сублетальных повреждений*

(28) Радиация с низкой ЛПЭ обычно менее эффективна в расчете на единицу дозы при низких, чем при высоких дозах, что указывает на способность клеток аккумулировать определенное количество сублетального повреждения прежде, чем они потеряют свою репродуктивную состоятельность. Степень, до которой может осуществляться репарация сублетальных повреждений, иллюстрируется невозможностью для последующих доз стать полностью аддитивными в смысле летальных эффектов при условии наличия между ними временных интервалов в несколько часов, т. е. когда доза излучения низкой ЛПЭ подается в два приема; доза, необходимая для гибели определенной доли клеток, увеличивается в зависимости от промежутков времени (до нескольких часов) между облучениями. Репарационный потенциал ткани может быть оценен, исходя из значения отношения α/β, которое является мерой изгиба кривой, описывающей выживаемость клеток-мишеней, а также индикатором чувствительности ткани к фракционированию дозы. Чем ниже отношение α/β для данной ткани, тем больше ее потенциал репарации сублетальных повреждений.

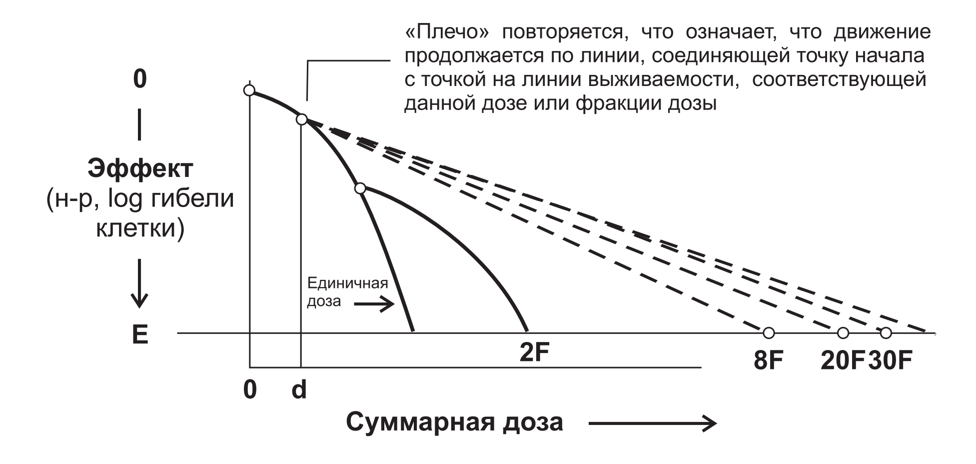



Рис. 1.3. Кривая, описывающая эффективный дозовый ответ при использовании мультифракционного режима, приближается к экспоненциальной функции дозы для многих доз. Зависимость «доза-ответ» описана прямой линией, идущей от начала через точку на кривой выживаемости при однократной дозе, соответствующей фракции суточной дозы (обычно 2 Гр) (Hall and Giaccia, 2006).

(29) Когда облучение проводится многими фракциями, репарация сублетальных повреждений происходит после каждой очередной дозы, а мультифракционная кривая выживания имеет форму, показанную на рис. 1.3. Применение доз с небольшими прибавлениями приводит к увеличению доли летального повреждения в связи с наличием начального нерепарируемого компонента повреждения. В конечном счете доза на фракцию (≤0,3 Гр/фракцию для отсроченных реакций) или низкая мощность дозы (≤0,2 Гр/мин) будут достигнуты, когда произойдет репарация всех сублетальных повреждений, и останутся только начальные летальные повреждения. В этом случае наклон кривой выживания будет описан исключительно компонентом α (жирная сплошная линия на рис. 1.4). Существует также «обратный эффект мощности дозы», когда при определенной мощности дозы клетки накапливаются в радиочувствительной G2 фазе клеточного цикла, и это несколько повышает чувствительность популяции клеток.

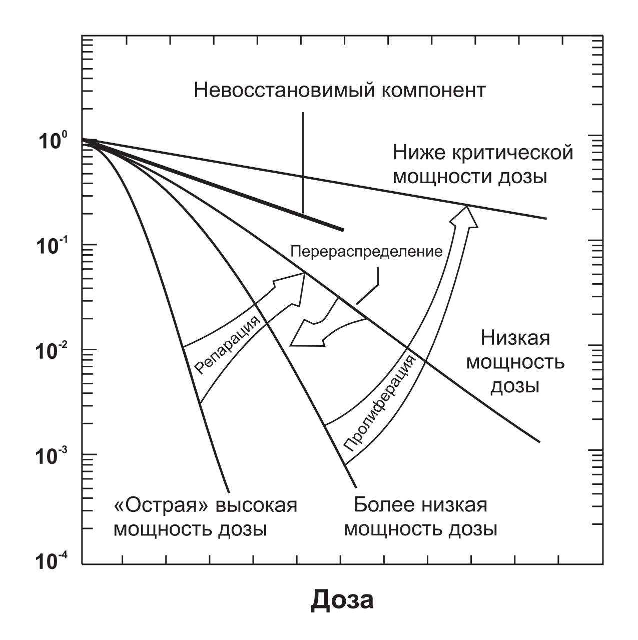



Рис. 1.4. Эффект мощности дозы, вызванный репарацией сублетальных радиационных повреждений, перераспределением клеток по клеточному циклу и пролиферацией клеток. Кривая «доза-ответ» для острого облучения характеризуется широким начальным «плечом». По мере уменьшения мощности дозы кривая выживания становится постепенно более плоской в связи с репарацией все большего числа сублетальных повреждений, но при этом клетки «замораживаются» в своих позициях в цикле и прекращают развиваться. По мере дальнейшего снижения мощности дозы в ограниченном диапазоне мощности дозы кривая выживания снова приобретает крутизну, так как клетки продолжают свой цикл развития и накапливаются в блоке цикла на радиочувствительной фазе G2 и все еще не могут делиться. Дальнейшее понижение мощности дозы ниже этого критического уровня позволяет клеткам избежать блока G2 и начать делиться; затем пролиферация клеток может происходить при длительном облучении, при этом кривые выживания становятся более плоскими, по мере того как продукция клеток вследствие митоза компенсирует гибель клеток в связи с облучением (Hall and Giaccia, 2006).

*Репопуляция*

(30) Облучение вызывает зависимую от дозы задержку митотического процесса, после чего может наблюдаться возобновление или даже ускорение пролиферации клеток в тканях с быстрым обновлением клеток. Степень, до которой замещение клеток способно с избытком компенсировать гибель клеток при непрерывном облучении с различными мощностями доз, описана верхней линией, проходящей над жирной сплошной линией на рис. 1.4. Мощность дозы, при которой замещение клеток может полностью уравновесить гибель клеток, значительно меняется от одной ткани к другой в зависимости от пролиферативной способности изучаемых клеток. Ткани тонкого кишечника крысы, стволовые клетки которой обладают необыкновенной способностью к пролиферации, способны перенести до 4 Гр сут$^{-1}$ в течение ограниченного промежутка времени (Quastler et al., 1959). Напротив, более медленно пролиферирующие клетки ткани семенников собаки могут перенести только 1,7–5 мГр сут$^{-1}$ при ежедневном облучении в течение всей жизни (Casarett and Eddy, 1968; Fedorova and Markelov, 1978, 1979).

(31) Для тканей с низкими уровнями клеточной пролиферации репопуляция происходит лишь по прошествии более долгих периодов времени и критические значения мощности дозы не определены. Невозможность регенерации ткани после облучения может привести к фиброзу и/или длительному нарушению функции этих тканей.

*Хроническое облучение и эффекты*

(32) Экспериментальные животные и люди способны легче переносить более высокие кумулятивные дозы хронического облучения с низкими мощностями доз, чем острые однократные дозы (Fliedner et al., 2002). Это обусловлено адаптивными реакциями на клеточном, органном и организменном уровнях, а также репарацией сублетальных повреждений, описанных выше. Реакция ткани на низкодозовое хроническое облучение отражает, таким образом, одновременное развитие повреждения клетки и адаптивных процессов (Rigaud and Moustacchi, 1996; Wolff, 1996).

(33) Радиоадаптация определяется как модификация ответа на воздействие радиации, которая позволяет сохранить жизнеспособность индивида, плодовитость и нормальную функциональную стабильность во время хронического облучения. Адаптация к облучению манифестируется в виде повышенной радиорезистентности, поэтому доза, при которой не наблюдается никаких повреждающих эффектов, значительно выше при хроническом, чем при остром облучении (Smirnova and Yonezawa, 2004). Индукция адаптивных реакций уменьшается с увеличением дозы, и при дозе выше 0,5 Гр они наблюдаются не часто (Fliedner et al., 2002). Относительно эффектов адаптации при воздействии радиации с высокой ЛПЭ имеются лишь немногочисленные данные.

(34) Существует две стадии в развитии адаптации: начальная быстрая, но неполная адаптация, за которой следует устойчивая фаза адаптации. Быстрая адаптация развивается непосредственно после облучения и задействует уже существующие физиологические механизмы, например, увеличение естествен-

ного уровня антиоксидантов. Устойчивая фаза адаптации развивается постепенно и включает такие механизмы, как стимуляция репарации ДНК, индукция $G_1$ и $G_2$ контрольных точек, индукция синтеза белка, стимуляция пролиферации клеток и активация радиозащитных систем, например, эндогенных белков стресса или антиоксидантов (Ikushima et al., 1996; Nogami et al., 1993; Seed et al., 2002). Глютатион, вырабатываемый клетками после облучения малыми дозами радиации, также оказывает стимулирующее действие на иммунные реакции (Kojima et al., 2002).

(35) Хронический лучевой синдром (ХЛС) является клиническим синдромом, который развивается у человека после тотального облучения организма при годовых дозах свыше 0,7–1,0 Гр и кумулятивных дозах >2–3 Гр продолжительностью свыше 2–3 лет (Барабанова и др., 2007). ХЛС характеризуется угнетением кроветворения и иммунных реакций, структурными и функциональными расстройствами центральной нервной системы, сердечно-сосудистой и других систем организма. Тяжесть этих эффектов определяется уровнем мощности доз и суммарной дозой. Прекращение воздействия ионизирующего излучения позволяет активировать процессы репарации, что приводит к быстрой регрессии начальных функциональных изменений и постепенной нормализации гематопоэза. Скорость и полнота восстановления зависят от степени повреждения тканей; процесс восстановления может продолжаться десятилетиями (Аклеев и Киселев, 2002; Okladnikova et al., 1992, 1993, 1994).

### 1.3.4. Изоэффективные зависимости

(36) Усилия определить количественно зависимость между тяжестью повреждения тканей, суммарной дозой, дозой на фракцию, числом фракций и общей продолжительностью облучения привели к созданию различных математических моделей, или формул изоэффектов. Эти модели нашли применение при проведении радиотерапевтических исследований и в клинической онкологии. Однако их актуальность для сценариев радиационной защиты ограничена, так как они применимы только на уровне максимальной толерантности тканей, о чем можно судить по отсутствию серьезных осложнений после радиотерапии, однако они не в одинаковой мере применимы ко всем тканям или ко всем ответным реакциям в пределах данной ткани. Кроме того, экстраполяция на высокофракционированные или хронические облучения, продолжающаяся в течение многих месяцев или лет, несет с собой значительную неопределенность. Тем не менее, эти зависимости могут быть полезны для оценки доз $ED_1$ при хроническом облучении, которое может происходить после аварий.

(37) Наиболее распространенный подход основан на модели кривой выживания, а именно: $E = \alpha D + \beta D^2$, где $E$ обозначает эффект дозы $D$. В этой формуле не учтено время лечения, и его следует учитывать отдельно. Так как вклад элемента $+\ \beta D^2$ зависит от взаимодействия между внутриклеточными субповреждениями, которые должны происходить близко друг к другу в пространстве и времени, он сильно зависит от дозы и мощности дозы. Следовательно, при очень низких дозах и низких мощностях доз ответная реакция

определяется коэффициентом α, который трудно измерить. Однако отношение α/β является полезным параметром при описании эффектов фракционирования и низкой мощности дозы, представляя дозу, при которой компоненты $\alpha D$ и $\beta D^2$ в равной мере способствуют появлению повреждения. Отношение α/β изменяется приблизительно от 1 Гр до 15 Гр, в зависимости от типа ткани и особенностей реакции. В общем низкие показатели отношения α/β (приблизительно ниже 6 Гр, обычно 3 Гр выбираются в качестве групповой величины) характерны для медленно пролиферирующих тканей, что обусловливает отдаленные реакции. Высокие показатели применимы к быстро пролиферирующим тканям, которые дают начало ранним реакциям (в качестве групповой величины обычно выбирают 10 Гр) (Withers et al., 1980; Barendsen, 1982). Эффект неполной репарации может быть учтен путем замены $\beta D^{20}$ на $g\beta D^2$, где величины $g$ являются функцией как времени между фракциями, так и продолжительности непрерывного облучения (Thames and Hendry, 1987; Steel, 2002).

(38) Эффекты увеличения продолжительности лечения могут быть приняты во внимание путем учета потенциального удваивающего времени ткани ($T_{pot}$) после латентного периода или «времени запуска» ($T_к$):

$$E = nd\,(\alpha+\beta d) - (T-T_к)\,(\log_e 2)/T_{pot}$$

$$E/\alpha = nd\,(1+d/\,\alpha/\beta) - (T-T_к)\,(\log_e 2)/\,\alpha T_{pot}),$$

где биологическая эквивалентная доза (БЭД), обозначенная как $E/\alpha$, является эквивалентной суммарной дозой, используемой при очень низких мощностях доз, или при очень малых фракциях с высокими мощностями доз, то есть в вышеприведенной формуле $n \times d$ минус поправка на репопуляцию (Fowler, 1989). Фактическая поправка на репопуляцию в связи с ежесуточным восстановлением вследствие пролиферации (dprolif) варьирует для обновляемых тканей и может достигать 0,8 Гр в сутки для слизистой оболочки после латентного периода продолжительностью менее 12 дней, когда используется суточная доза в 2 Гр (Bentzen and Baumann, 2002). Однако этот показатель фактически близок к нулю для поздно реагирующих тканей, кроме тех, в которых имеется отдаленное вторичное повреждение вследствие ранних эффектов (Dorr and Hendry, 2001).

(39) Другим вариантом этой терминологии является EQD2 (эквивалентная доза при фракциях в 2 Гр), где доза на фракцию в 2 Гр используется в схеме лечения. Биологическая эквивалентная доза или BED2 являются полезным подходом, поскольку частичные курсы лечения могут быть суммированы, а EQD2 особенно хорошо знакомо клиницистам, которые привыкли использовать в лечении различные количества фракций в 2 Гр.

(40) Поскольку приведенные выше методы были разработаны с целью связать различные режимы лучевой терапии, они достаточно корректны для терапевтических доз облучения, длящегося до 6–7 недель при дозах на фракцию от 1 до 8 Гр. При более длительных периодах облучения, которые интересны с точки зрения радиационной защиты, экстраполяция становится все более и более неопределенной.

(41) Метод не учитывает эффекты облучения различных объемов ткани. В самом простом случае удваивание объема приводит к удвоению числа клеток-

мишеней под риском в ткани с гомогенным распределением стволовых клеток. Однако, с точки зрения структуры, строение многих органов делает сложной зависимость между объемом и ответной реакцией ткани (см. Раздел 1.3.6.).

### 1.3.5. Линейная передача энергии (ЛПЭ)

(42) С увеличением ЛПЭ как начальные, так и конечные наклоны кривой, описывающей дозовую зависимость выживаемости облученных клеток, становятся более крутыми (рис. 1.5), накопление сублетальных повреждений в несколько меньшей степени способствует летальности, а репарация сублетальных повреждений в периоды между фракционными облучениями соответственно снижается. Репарация потенциально летальных повреждений и «медленная репарация» также уменьшаются с увеличением ЛПЭ. В результате влияния каждого из этих факторов относительная биологическая эффективность (ОБЭ) излучения с высокой ЛПЭ увеличивается с уменьшением дозы или дозы на фрак-

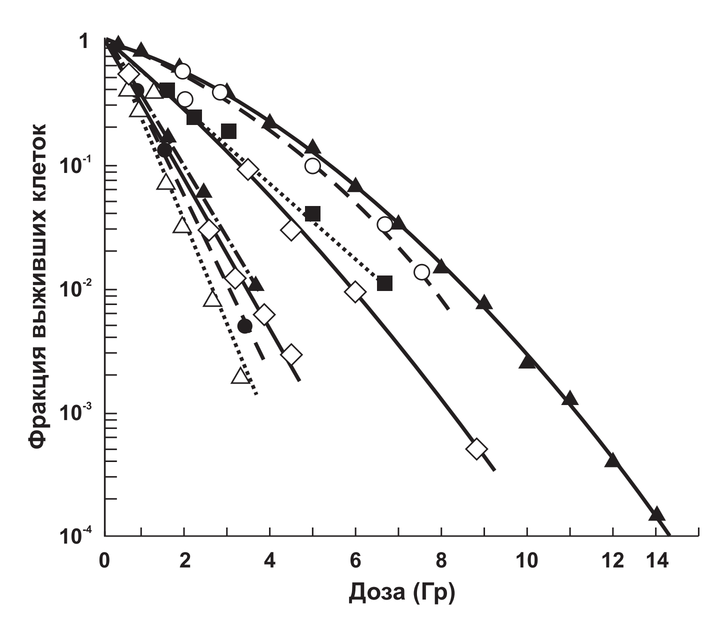



Рис. 1.5. Кривые, описывающие выживаемость почечных клеток человека, облученных in vitro с использованием 200 кВ рентгеновского излучения (▲), и излучений с более высокими значениями ЛПЭ (воспроизведено с Барендсена, 1968).

| | | |
|---|---|---|
| □ | 2,5 МэВ α-частицы; | 165 keV/μm |
| Δ | 4,0 МэВ α-частицы; | 110 КэВ/μm |
| • | 5,1 МэВ α-частицы; | 88 КэВ/μm |
| ▼ | 8,3 МэВ α-частицы; | 61 КэВ/μm |
| ◊ | 26,0 МэВ α-частицы; | 25 КэВ/μm |
| ■ | 3,0 МэВ α-дейтроны; | 20 КэВ/μm |
| O | 14,9 МэВ α-дейтроны; | 5,6 КэВ/μm |

цию (Field and Hornsey, 1979) (рис. 1.6), имея тенденцию становиться константной только при низких дозах (<0,5 Гр) и низких мощностях доз (<0,2 Гр мин$^{-1}$), когда эффективны только одноударные события. Эти соображения относятся также к ионам углерода, имеющим почти тот же показатель ОБЭ, что и быстрые нейтроны, применяющиеся в клинической практике, но отличающиеся намного более высокими показателями глубинной дозы. В отличие от репарации внутриклеточного повреждения, которое уменьшается с повышением ЛПЭ, репопуляция представляется независимой от ЛПЭ ( UNSCEAR, 1982).

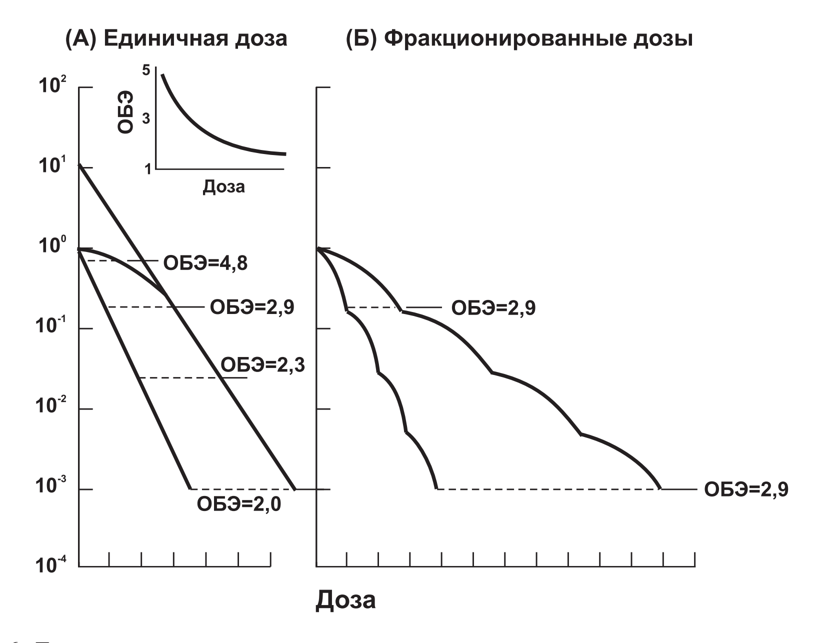



Рис. 1.6. Типичные кривые выживаемости клеток млекопитающих, подвергшихся воздействию рентгеновского излучения или быстрых нейтронов. А — однократные дозы. При рентгеновском облучении у кривой выживаемости есть большое начальное «плечо»; при использовании быстрых нейтронов начальное «плечо» меньше, а конечный наклон более крутой. В результате различий в форме оказывается, что ОБЭ является большей для малых доз и уменьшается с увеличением дозы, как показано на вложенной диаграмме. Б — фракционированные дозы. Показан эффект применения 4 равных фракций рентгеновского излучения или быстрых нейтронов, каждый из которых мог бы обеспечить ОБЭ, равную 2,9 (как показано на рис. А). Поскольку «плечо» каждой кривой выживаемости проявляется при воздействии каждой фракции (если предоставляется достаточное время для полного восстановления сублетальных повреждений), величина ОБЭ для 4 фракций будет равна ОБЭ, определяемой для однократного использования в той же самой дозе за фракцию. Таким образом, кривая, связывающая ОБЭ с дозой (вкладка рис. А), применима как к однократному воздействию, так и в случае фракционированного воздействия к дозе на фракцию (Публикация МКРЗ 41, 1984 ICRP).

(43) Увеличение ОБЭ по мере снижения дозы на фракцию наблюдается как для тканей, так и для отдельных клеток. Отмечены также различия в величинах ОБЭ между тканями, в зависимости от их способности к репарации. Эти осо-

бенности, а именно повышение ОБЭ с понижением дозы на фракцию, различия в значениях ОБЭ между тканями и более высокая ОБЭ при отдаленных реакциях (со стороны, например, спинного и головного мозга) по сравнению с реакциями раннего типа в других тканях (например, кроветворная ткань, кожа), показаны на рис. 1.7. Данные аспекты и многие другие сведения, касающиеся ОБЭ для тканевых реакций (детерминированные эффекты), были описаны ранее (ICRP, 1990).

### 1.3.6. Частичное облучение органа

(44) Объем ткани, облученной в высоких терапевтических дозах, влияет на переносимость воздействия. Для понимания эффектов объема важно различить понятие структурной толерантности ткани и клинической или функциональной толерантности ткани. Структурная толерантность зависит от радиочувствительности на единицу объема или площади, при этом имеются некоторые признаки того, что этот показатель может изменяться в зависимости от объема облученной ткани. Однако способность облученной ткани или органа сохранять свою функциональность может значительно изменяться в зависимости от объема облученной ткани и ее строения.

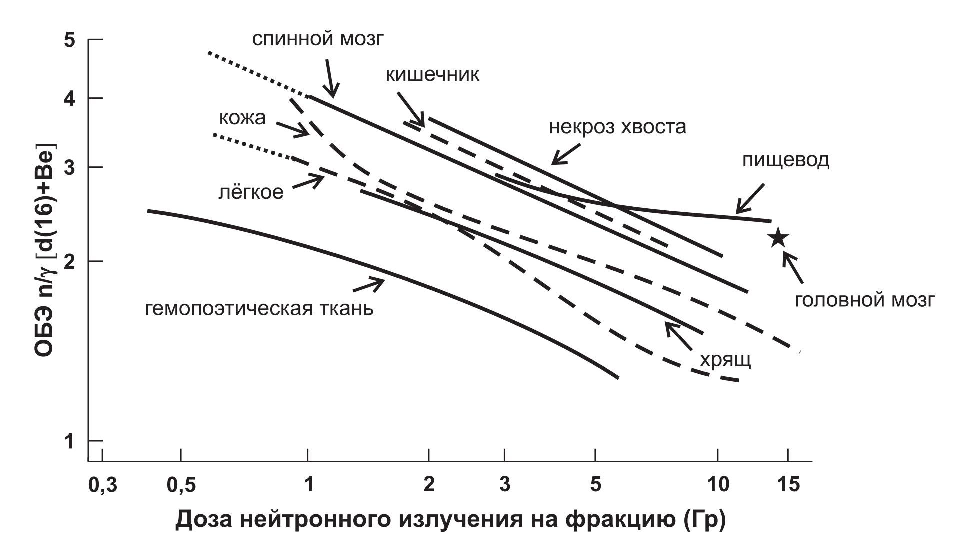



Рис. 1.7. ОБЭ как функция дозы нейтронного излучения на фракцию для различных нормальных тканей (Field and Hornsey, 1979).

(45) Парные органы, такие как почки или слюнные железы, а также органы, в которых функциональные субъединицы (FSUs) расположены параллельно, например, легкое и печень, обладают низкой толерантностью к облучению целого органа; их малые объемы могут быть облучены в высоких дозах, не нарушая функцию всего органа. Это обусловлено значительной функциональной

резервной мощностью таких органов, в которых около 30% органа достаточно для поддержания соответствующей функции в нормальных физиологических условиях. В таких тканях есть пороговый объем, ниже которого функциональное повреждение не будет развиваться даже после высоких доз. Выше этого порогового объема повреждение обычно проявляется в виде поэтапного ответа, т. е. тяжесть функционального повреждения органа увеличивается по мере возрастания дозы, а не по принципу «всё или ничего».

(46) По контрасту такие органы, как спинной мозг, отличаются более последовательной организацией. В таких последовательно организованных структурах инактивация одной критической субструктуры может вызвать потерю функции во всем органе (Withers et al., 1988). Считается, что радиационное повреждение таких тканей должно быть бинарным; при более низких дозах сохраняется нормальная функция и при более высоких имеет место потеря функции, например, радиационно-индуцированная миелопатия или непроходимость тонкой кишки. Вероятность инактивации любой субструктуры при использовании одинаковой дозы облучения повышается с увеличением протяженности облученного участка. Для этих тканей риск осложнений в большей мере зависит от участков, получивших высокие дозы даже от небольших «горячих точек» вследствие неравномерности распределения доз.

(47) Было разработано несколько теоретических моделей для оценки вероятности осложнений для нормальной ткани при облучении парциальных объемов и неоднородном распределении дозы. Эти модели уменьшают возможность комплексного распределения объема дозы в параметр однократной дозы и строят математические описания риска повреждения. Модели включают по крайней мере два параметра, один – с описанием дозы для данной вероятности повреждения (например, 50%), а другой – с описанием крутизны зависимости «доза-ответ». Это моделирование началось с простых формулировок степенной зависимости (Lyman, 1985) и сопровождалось разработкой моделей на основе биофизических знаний (Kutcher and Burman, 1989). В другие модели попытались включать параметры, касающиеся организации FSUs в пределах ткани, или отразить степень их «серийности» (Withers et al., 1988; Kallman et al., 1992). В действительности, однако, органы организованы не просто как цепь функциональных единиц, и исключительно последовательно организованных тканей не существует. Кроме того, простая классификация порядковой и параллельной организации не принимает во внимание влияние миграции и регенерации клеток за пределами облученной области, или региональных различий по чувствительности в пределах одного органа, или значительный вклад повреждений сосудистой системы органов в развитие отдаленного радиационного поражения. Поэтому модели для прогнозирования изменений толерантности тканей в соответствии с облученным объемом должны использоваться с осторожностью. Они должны также постоянно переоцениваться на основе новых клинических данных, появляющихся после проведения испытаний с повышением доз для модуляции интенсивности радиотерапии, вовлекая малые объемы здоровой ткани в область высоких доз. Рассмотрены клинические данные относительно частичного облучения органа (Ten Haken, 2001; Marks et al., 2010).

### 1.3.7. Нецитоцидные эффекты облучения*

(48) Радиационные эффекты классически описывались в соответствии с моделью «клетка-мишень», в которой тяжесть повреждения, а также время между облучением и проявлением нарушения зависят от гибели клеток-мишеней и характеристик их радиочувствительности, способности к репарации, темпа пролиферации и от организации ткани. Теперь, однако, стало ясно, что гибель клеток не может объяснить все эффекты, отмеченные в облученных тканях, особенно отдаленные последствия. Помимо повреждений клеточной ДНК, активные формы кислорода и азота (ROS, RNS), генерируемые в пределах облученных тканей, также изменяют белки, липиды, углеводы и другие сложные молекулы и активируют сигнальные проводящие пути. Другие изменения выявляются после гибели клеток. Например, фиброз, который является обычным отдаленным побочным эффектом лучевой терапии, вызывается преждевременным старением и ускоренной постмитотической дифференциацией, ведущей к чрезмерной выработке коллагена облученными мезенхимальными клетками (фибробласты, миофибробласты, гладкомышечные клетки), а не гибелью клетки. Парадигма для понимания отдаленных эффектов облучения изменилась, она теперь основывается не только на гибели клеток-мишеней, но и на упорядоченном ответе тканей, включающем секрецию цитокинов и других медиаторов поврежденными клетками, ведущих как к нарушению функции клетки, а также и к гибели клетки (Denham et al., 2001; Bentzen, 2006; Brush et al., 2007). Эти реакции тканей, например, каскады цитокинов, могут быть инициированы задолго до уничтожения значительного числа клеток и проявлений явного повреждения тканей и сохраняться в течение длительных периодов времени. Однако задействованные механизмы не всегда полностью поняты.

(49) Дополнительная характеристика токсичности нормальной ткани в случаях клинической радиотерапии связана с фракционированием дозы. В течение нескольких недель ряд поражающих воздействий наносится тканям, которые претерпевают динамический спектр повреждений, репараций, воспаления и компенсаторных реакций. Следовательно, во время курса фракционированной радиотерапии клеточные и молекулярные реакции будут усилены, подавлены или изменены, и «нормальная» ткань, которая будет облучена к концу курса лечения, будет существенно отличаться от нормальной ткани, которая была облучена вначале (Denham and Hauer-Jensen, 2002).

(50) С учетом всего вышесказанного, было полезно и информативно проанализировать лучевые реакции органов и тканей как сумму трех различных повреждающих процессов, которые взаимодействуют и вместе ответственны за патофизиологические нарушения, наблюдающиеся после облучения: (a) цитоцидные эффекты облучения (гибель клеток-мишеней вследствие гибели клоногенных клеток и/или апоптоза); (b) функциональные (нецитоцидные) эффекты облучения; (c) вторичные (реактивные) эффекты (Denham et al., 2001).

---

* Под нецитоцидными эффектами (non-cytocidal effects) понимаются нарушения функции клеток и тканей, не связанные с обязательным их уничтожением (примеч. ред.).

### 1.3.8. Гетерогенность реакции

(51) В реакциях на облучение у лиц, составляющих популяцию, отмечена гетерогенность. Это явление может быть частично обусловлено генетическими факторами с учетом того, что у разных индивидов наблюдаются различные профили экспрессии генов, влияющих на реакцию. Лишь очень немногие индивиды (намного менее 1%) являются гомозиготами в отношении мутаций в генах репарации и, следовательно, в 2–3 раза более чувствительны, чем популяция в среднем. Остальные являются гетерозиготами по этим и многим другим генам, вносящим меньший вклад в радиочувствительность. Население в целом сильно различается по радиочувствительности, которая определяет наклон кривых зависимости частоты повреждения тканей или органов от дозы. Кроме того, существуют эпигенетические факторы, которые приводят к развитию сопутствующих заболеваний, при которых могут быть более выраженные реакции, наблюдаемые, например, у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Описания этих эффектов даны в главах, посвященных отдельным системам организма.

## 1.4. Литература

AGIR, 2009. High Dose Radiation Effects and Tissue Injury. Report of the Independent Advisory Group on Ionizing Radiation. Doc. HPA, RCE-10. The Health Protection Agency, Chilton, UK.

Аклеев, А.В., Киселев, М.Ф., 2002. Медико-биологические и экологические эффекты радиоактивного загрязнения реки Теча. Фрегат, Челябинск.

Барабанова, А.В., Баранов, А.Е., Бушманов, А. и др., 2007. Хроническая лучевая болезнь, обусловленная равномерным облучением. Слово, Москва, с. 85–101.

Barendsen, G.W., 1968. Responses of cultured cells, tumours and normal tissues to radiations of different linear energy transfer. In: Current Topics in Radiation Research, vol. 4. Ebert and Howard, Amsterdam, pp. 293–356.

Barendsen, G.W., 1982. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8, 1981–1997.

Bentzen, S.M., 2006. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. Nat. Rev. Cancer 6, 702–713.

Bentzen, S.M., Baumann, M., 2002. The linear-quadratic model in clinical practice. In: Steel, G.G. (Ed.), Basic Clinical Radiobiology. Arnold, London, pp. 134–146.

Brush, J., Lipnick, S.L., Phillips, T., et al., 2007. Molecular mechanisms of late normal tissue injury. Semin. Radiat. Oncol. 17, 121–130.

Casarett, G.W., Eddy, H.A., 1968. Fractionation of dose in radiation-induced male sterility. In: Brown, D.G., Cragle, R.G., Noonan, T.R. (Eds.), Dose Rate in Mammalian Radiation Biology, U. S. Atomic Energy Commission Report CONF-680410, Washington, DC, pp. 14.1–14.10.

Denham, J.W., Hauer-Jensen, M., 2002. The radiotherapeutic injury – a complex 'wound'. Radiother. Oncol. 63, 129–145.

Denham, J.W., Hauer-Jensen, M., Peters, L.J., 2001. Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 50, 1105–1106.

Dorr, W., Hendry, J.H., 2001. Consequential late effects in normal tissues. Radiother. Oncol. 61, 223–231.

Федорова, Н.Л., Маркелов, В.А., 1978. Функциональная активность яичек у собак, подвергшихся хроническому гамма-облучению в течение 3 лет. Косм. Биол. Авиакосм. Мед. 12, 42–47.

Федорова, Н.Л., Маркелов, В.А., 1979. Сперматогенез у собак после прекращения 3-летнего хронического гамма-облучения. Радиобиология 19, 81–85.

Field, S.B., Hornsey, S., 1979. Neutron RBE for normal tissues. In: Barendsen, G.W., Broerse, J.J., Breur, K. (Eds.), High LET Radiations in Clinical Radiotherapy. Pergamon Press, New York, pp. 181–186.

Fliedner, T.M., Graessle, D., Paulsen, C., et al., 2002. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. Cancer Biother. Radiopharm. 17, 405–426.

Fowler, J.F., 1989. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br. J. Radiol. 62, 679–694.

Fowler, J.F., 2006. Development of radiobiology for oncology – a personal view. Phys. Med. Biol. 51, R263–R286.

Hall, E.J., Giaccia, A.J., 2006. Radiobiology for the Radiologist. Lippincott, Williams and Wilkins, New York.

Hendry, J.H., Lord, B.I. (Eds.), 1995. Radiation Toxicology: Bone Marrow and Leukaemia. Taylor and Francis, London.

Hendry, J.H., Jeremic, B., Zubizarreta, E.H., 2006. Normal tissue complications after radiation therapy. Rev. Panam. Salud. Publica. 20, 151–160.

ICRP, 1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).

ICRP, 1990. RBE for deterministic effects. ICRP Publication 58. Ann. ICRP 20(4).

ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21(1–3).

ICRP, 2003. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). ICRP Publication 90. Ann. ICRP 33(1/2).

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2–4).

Ikushima, T., Aritomi, H., Morisita, J., 1996. Radioadaptive response: efficient repair of radiation-induced DNA damage in adapted cells. Mutat. Res. 358, 193–198.

Joiner, M.C., Marples, B., Lambin, P., et al., 2001. Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 49, 379–389.

Jung, H., Beck-Bornholdt, H.P., Svoboda, V., et al., 2001. Quantification of late complications after radiation therapy. Radiother. Oncol. 61, 233–246.

Kallman, P., Agren, A., Brahme, A., 1992. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. Int. J. Radiat. Biol. 62, 249–262.

Kojima, S., Ishida, H., Takahashi, M., et al., 2002. Elevation of glutathione induced by low-dose gamma rays and its involvement in increased natural killer activity. Radiat. Res. 157, 275–280.

Kutcher, G.J., Burman, C., 1989. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16, 1623–1630.

Lyman, J.T., 1985. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. Radiat. Res. 8 (Suppl.), S13–S19.

Marks, L.B., Yorke, E.D., Jackson, A., et al., 2010. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S10–S19.

Michalowski, A., 1981. Effects of radiation on normal tissues: hypothetical mechanisms and limitations of in situ assays of clonogenicity. Radiat. Environ. Biophys. 19, 157–172.

Nogami, M., Huang, J.T., James, S.J., et al., 1993. Mice chronically exposed to low dose ionizing radiation possess splenocytes with elevated levels of HSP70 mRNA, HSC70 and HSP72 and with an increased capacity to proliferate. Int. J. Radiat. Biol. 63, 775–783.

Окладникова, Н.Д., Пестерникова, В.С., Сумина, М.В., и др., 1993. Профессиональные заболевания в связи с радиационным воздействием на первом ядерном предприятии в СССР. Мед. Радиол. 38, 24–28.

Okladnikova, N.D., Pesternikova, V.S., Sumina, M.V., et al., 1994. Occupational diseases from radiation exposure at the first nuclear plant in USSR. Sci. Total Environ. 142, 9–17.

Potten, C.S., 1985. Radiation and Skin. Taylor and Francis, London.

Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), 1983. Cytotoxic Insult to Tissue: Effects on Cell Lineages. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), 1995. Radiation and Gut. Elsevier, Amsterdam.

Quastler, H., Bensted, J.P., Lamerton, L.F., et al., 1959. Adaptation to continuous irradiation: observations on the rat intestine. Br. J. Radiol. 32, 510–512.

Rigaud, O., Moustacchi, E., 1996. Radioadaptation for gene mutation and the possible molecular mechanisms of the adaptive response. Mutat. Res. 358, 127–134.

Scherer, E., Streffer, C., Trott, K.R., 1991. Radiopathology of Organs and Tissues. Springer-Verlag, Berlin.

Seed, T.M., Fritz, T.E., Tolle, D.V., et al., 2002. Hematopoietic responses under protracted exposures to low daily dose gamma irradiation. Adv. Space Res. 30, 945–955.

Shrieve, D.C., Loeffler, J.S. (Eds.), 2011. Human Radiation Injury. Lippincott, Wilkins and Williams, Philadelphia.

Smirnova, O.A., Yonezawa, M., 2004. Radioresistance in mammals induced by low-level chronic irradiation: modeling and experimental investigations. Health Phys. 87, 366–374.

Steel, G.G., 2002. The dose-rate effect: brachytherapy and targeted radiotherapy. In: Steel, G.G. (Ed.), Basic Clinical Radiobiology. Arnold, London, pp. 192–216.

Ten Haken, R.K., 2001. Partial organ irradiation. Semin. Radiat. Oncol. 3, 181–268.

Thames, H.D., Hendry, J.H., 1987. Fractionation in Radiotherapy. Taylor and Francis, London.

UNSCEAR, 1982. Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects. Report to the General Assembly with Annexes. United Nations, New York.

UNSCEAR, 1988. Report Annex G: Early Effects in Man of High Doses of Radiation. Table 19. Report to the General Assembly. United Nations, New York.

UNSCEAR, 2006. Effects of Ionizing Radiation. Annex D: Effects of Ionizing Radiation on the Immune System. Report to the General Assembly. United Nations, New York.

Wheldon, T.E., Michalowski, A.S., Kirk, J., 1982. The effect of irradiation on function in self-renewing normal tissues with differing proliferative organisation. Br. J. Radiol. 55, 759–766.

Withers, H.R., Elkind, M.M., 1969. Radiosensitivity and fractionation response of crypt cells of mouse jejunum. Radiat. Res. 38, 598–613.

Withers, H.R., Peters, L.J., Kogelnik, H.D., 1980. The pathobiology of late effects of radiation. In: Meyn, R.F., Withers, H.R. (Eds.), Radiation Biology and Cancer Research. Raven Press, New York, pp. 439–448.

Withers, H.R., Taylor, J.M., Maciejewski, B., 1988. Treatment volume and tissue tolerance. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14, 751–759.

Wolff, S., 1996. Aspects of the adaptive response to very low doses of radiation and other agents. Mutat. Res. 358, 135–142.

# 2. РЕАКЦИИ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ НА ОБЛУЧЕНИЕ

## 2.1. Кроветворная и иммунная системы

### 2.1.1. Анатомические особенности и пролиферативная организация

(52) Кроветворная система, структурно и функционально связанная с иммунной системой, поддерживает устойчивое число клеток в периферической крови и иммунный гомеостаз. Центральные органы иммунной системы – это костный мозг (КМ) и тимус (вилочковая железа), которые функционируют в единой системе с вторичными и третичными лимфоидными тканями. Гемопоэтическая стволовая клетка (ГСК) играет главную роль в поддержании устойчивого состояния гемопоэза и иммунопоэза, а также в мультилинейном восстановлении кроветворения после радиационно-индуцированной миелосупрессии. Большинство ГСК находятся в нишах КМ; однако они продолжают мигрировать через кровоток в течение взрослой жизни. Тимус, лимфатические узлы, селезенка, миндалины, пейеровы бляшки и одиночные узлы слизистых являются центральными и периферическими органами лимфоидной системы, которая относится к системе гемопоэза. Тимус не может в течение долгого времени поддерживать самообновление клеток-предшественников, и он зависит от заселения костномозговыми ранними предшественниками Т-клеток и/или ГСК для непрерывной продукции новых Т-клеток.

(53) Гемопоэз генерирует все линии клеток крови в приоритетных местах (нишах), расположенных внутри КМ и в тимусе (Ladi et al., 2006; Scadden, 2006). Чтобы поддерживать гемопоэз, у взрослого человека ежедневно вырабатывается приблизительно $2\times10^{11}$ эритоцитов, $1\times10^{11}$ лейкоцитов и $1\times10^{11}$ тромбоцитов. Всего кроветворная ткань вырабатывает приблизительно $4\times10^{11}$ клеток крови в сутки. Эта удивительная гематопоэтическая система организована как иерархическая прогрессия плюрипотентных (способных к дифференцировке до различных типов клеток организма) и мультипотентных стволовых клеток и клеток-предшественников, которые постепенно теряют один или более вариантов развития, становясь клетками-предшественниками, коммитированными к определенным клеточным линиям, а затем продолжают дифференцироваться в зрелые клетки периферической крови. ГСК представляют собой небольшое число плюрипотентных, самообновляющихся, в основном покоящихся клеток, которые сохраняются в течение всей жизни индивида и динамически регулируют свою численность, хотя их полный цикл развития продолжается в течение месяцев или лет (Chen, 2004; Sheperd et al., 2004).

(54) Ниша стволовой клетки обеспечивает специальную расстановку гетерогенных клеток, матрицы ткани, паракринных факторов и продуктов метаболизма, которые не только устанавливают трехмерную нишу (3D), но также играют существенную роль в регулировании выживания зрелой стволовой клетки, в ее самообновлении и дифференцировке. Существует сложное взаимодействие гуморальных факторов, клеточного метаболизма и нервных стимулов (Arai et al., 2004;

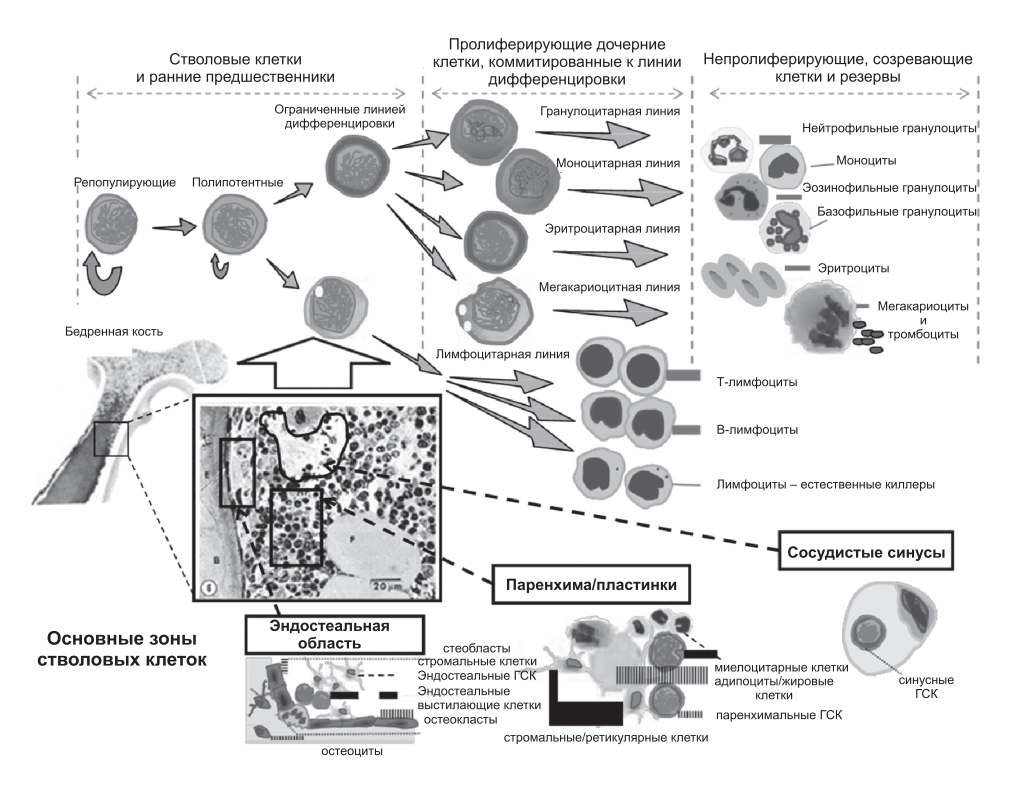



Рис. 2.1. Общие характеристики гемопоэтических тканей. Их основной функцией является выработка различных видов зрелых, функциональных клеток, циркулирующих в крови. Костный мозг является иерархически структурированной, самообновляемой тканью, стимулируемой небольшим количеством стволовых клеток и ранних предшественников, чьей основной функцией является асимметричное самообновление после редких циклов деления или коммитирование к дифференцировке до определенных линий клеток крови. Стволовые клетки и очень ранние предшественники представляют собой первый из трех основных функциональных компартментов костного мозга, тогда как второй и третий компартменты включают пролиферирующие, коммитированные предшественники и непролиферирующие созревающие клетки и клеточные резервы. Гемопоэтические стволовые клетки находятся в трех зонах: внутренней надкостницы; паренхимы и связок; сосудистых синусов. Концепция рисунка взята из отчета Национального института здоровья (NIH Report, 2008) и модифицирована д-ром Т. Сидом (Dr. Tom Seed), Бетесда,США.

Fuchs et al., 2004; Zhu and Emerson, 2004; Ladi et al., 2006; Scadden, 2006). Можно предположить, что васкулярные, периваскулярные и эндостеальные клетки вносят свой вклад в специализированные или обычные ниши КМ вблизи внутрикостных поверхностей. Именно специфические сигналы из определенных участков ниши делают возможным поддержание, обновление и дифференцировку стволовых клеток. Важно также то, что именно ниша обеспечивает модуляцию функции стволовой клетки, которая необходима в различных физиологических условиях (Fuchs et al., 2004; Scadden, 2006). Хотя огромное большинство

ГСК у взрослых лиц находятся в костном мозге, они свободно циркулируют в крови в очень небольших количествах. В ответ на определенные стимулы эти ГСК могут выйти и заново войти в эндостеальные или сосудистые ниши посредством мобилизации и хоминга соответственно. Физиологическая роль циркулирующих ГСК до конца не ясна. Они могут обеспечивать легкодоступный источник ГСК, возвращаться назад в костно-мозговую нишу и продолжать влиять на поведение и физиологический статус ГСК. ГСК могут восстановить полностью гемопоэтическую и иммунную системы под воздействием гомеостатического давления или после цитостатической химиотерапии и воздействия радиации. Фундаментальный вопрос состоит в том, каким образом ниши влияют на поддержание и регенерацию ГСК и клеток-предшественников в стабильных условиях в отличие от тех, которые находятся в состоянии радиационно-индуцированного истощения.

(55) Костный мозг и тимус являются центральными гемопоэтическими и лимфоидными тканями, ответственными за выработку почти всех лимфоцитов (UNSCEAR, 2006). Все клетки иммунной системы происходят из ГСК, поступающих из костного мозга. Для устойчивого лимфопоэза в постнатальной жизни требуется постоянный приток засевающих тимус предшественников и/или костно-мозговых ГСК. Незрелые В-клетки и клетки – естественные киллеры (NK) вырабатываются внутри специальных ниш в КМ, тогда как ранние тимусные предшественники покидают КМ, мигрируют через кровоток к тимусу и инициируют сложный процесс выработки наивных Т-клеток. Тимус вырабатывает множество альтернативных подгрупп Т-клеток и клеточных линий, включая подгруппы CD4+ и CD8+ Т-клеток, регуляторных Т-клеток (Treg), гамма/дельта Т-клеток и Т-клеток естественных киллеров, обладающих выраженной эффекторной активностью и путями развития, зависящими от специализированных Т-клеточных ниш (Ladi et al., 2006). Недавно был предложен первый значительный пересмотр гипотезы Th1/Th2 относительно опосредованного Т-клетками повреждения ткани (Iwakura and Ishigame, 2006; Steinman, 2007). Новая модель, обозначенная как гипотеза Th17, включает сложное взаимодействие между цитокином ИЛ-23 и его индуцированием CD4+ Т-клеток в продуцирующие ИЛ-17 Т-хелперные клетки. Клетки Th17 также вырабатывают ИЛ-6 и TNF, но не гамма-интерферон. Весьма вероятно, что гипотеза Th17 будет в конечном счете усовершенствована так, чтобы она могла урегулировать все увеличивающиеся объемы информации, касающиеся совокупности цитокинов и подгрупп Т-клеток, которые осуществляют и регулируют восстановление поврежденных тканей. Иммунная система делится на первичные, вторичные и третичные органы (Picker and Butcher, 1992). Наивные Т-клетки, вырабатываемые в тимусе, возвращаются через кровоток во вторичные лимфатические органы (лимфоузлы, селезенка, пейеровы бляшки и т. д.), где они могут быть активированы родственным антигеном. После активирования лимфоциты могут занять третичные, нелимфоидные участки, такие как кожа и кишечник, где они могут участвовать в устранении инфекции. Небольшой третичный участок в кишечнике имеет большое значение для защиты хозяина, и населяющие его Т-клетки называются интестинальными эпителиальными лимфоцитами (IEL).

## 2.1.2. Острый лучевой синдром (ОЛС): гемопоэтические эффекты

(56) Данные обследования людей, подвергшихся облучению вследствие радиотерапии, несчастных случаев или применения ядерного оружия, послужили источником информации для определения зависимости «доза-эффект» у человека и модификации медицинскими средствами и гемопоэтическими факторами роста (HGF) (UNSCEAR 1988a; Anno et al., 1989, 2003; Hendry and Lord, 1995; Baranov et al., 1996; Waselenko et al., 2004). Данные из доступных источников перечислены в табл. 2.1.

Таблица 2.1. Источники информации о зависимости летальности от дозы облучения у людей: лечение и гемопоэтические факторы роста

| Источник радиации | Время/место | Число облученных/ оценки результатов облучения | Методы лечения | Ссылки |
|---|---|---|---|---|
| Ядерная установка в 15 килотонн | Хиросима, 1945 | *N* = 150 000 пострадавших и 75 000 случаев смерти; с дозами < 300 сГр все выжили | Обычное или общее | Shimizu et al., 1992 |
| Ядерный реактор | Чернобыль, 1986 | *N* = 214 облучения: 100 – >1300 сГр | Общее | Baranov, 1996; Fliedner et al., 1996; Georges and Storb, 1997 |
| $^{137}Cs$ – Отделение лучевой терапии | Гояна, Бразилия, 1987 | *N* = 10, доза на все тело 250–700 сГр | GM-CSF Иммунекс (Immunex), 500 мкг/м$^2$/сут | Butturini et al., 1988 |
| Медицинский стерилизатор $^{60}Co$ | Сан-Сальвадор, 1989 | *N* = 3, 3–10 Гр на все тело, на отдельные участки (стопы, ноги) у 2 рабочих 2000 сГр | GM-CSFЛейкин (Leukine), 240 мкг/м$^2$, в/в | Rafael-Hurtado et al., 1996 |
| $^{60}Co$ | Стамбул, Турция, 1998 | *N* = 10, 0,7–4,0 Гр продолжительное облучение | G-CSF Нейпоген (Neupogen) 5 мкг/м$^2$/сут | IAEA, 2000 |
| Источник $^{60}Co$ из атомного реактора | Израиль, 1990 | *N* = 1, > 1000 сГр | ИЛ-3 и GM-CSF после ТКМ | Nagler et al., 1996 |
| $^{60}Co$ | Нясвиж, Беларусь, 1991 | *N* = 1, 1200–1500 сГр | GM-CSF сначала (3–6 сут.), затем ИЛ-3 и GM-CSF (6–31 сут) | Baranov et al., 1994 |
| Смешанное нейтронное и γ-излучение | Токаймура, Япония, 1999 | *N* = 3800–1300 сГр | Пересадка стволовых клеток, G-CSF, Epo, Tpo | Chiba et al., 2002; Nagayama et al., 2002 |

Окончание табл. 2.1

| Источник радиации | Время/место | Число облученных/ оценки результатов облучения | Методы лечения | Ссылки |
|---|---|---|---|---|
| Источник $^{60}$Co | Провинция Хенан, Китай, 1999 | *N* = 3<br>а) 6,1 Gy,<br>б) 3,4 Gy,<br>с) 2,4 Gy | Лечение антибиотиками, гемотрансфузиями, диетой GM-CSF (50–400 мкг/м$^2$сут), Epo (120 ед./кг/сут) | Liu et al., 2008 |
| Источник $^{192}$Ir | Янанго, Перу, 1999 | *N* = 1, облучение всего тела <300 сГр, 8000 сГр на правое бедро | G-CSF (300 мкг/сут) | Zaharia et al., 2001 |
| Телетерапия головы $^{60}$Co | Провинция Самут Пракарн, Таиланд, 2000 | *N* = 10, ≥ 200 сГр (4 человека получили > 600 сГр) | G-CSF (леногpастим, 10 мкг/кг/сут) и GM-CSF (300 мкг/сут) | Jinaratana, 2001 |

Примечание: Во всех случаях применения колониестимулирующих факторов проводилась также лекарственная терапия.

*$LD_{50/60}$ для лиц, подвергшихся острому радиационному воздействию*

(57) Смертность после тотального облучения тела зависит от дозы и мощности дозы. Обзоры совокупных данных по облучению людей предполагают, что $LD_{50/60}$* (50%-я летальная доза при относительно высокой мощности, оцененная через 60 дней после облучения) приблизительно равна 3,3–4,5 Гр при отсутствии лечения и 6–7 Гр, когда обеспечивается лечение, включающее антибиотики, препараты крови, жидкости, антидиарейные препараты, питание и т. д. (UNSCEAR, 1988b; Anno et al., 1989, 2003; Баранов и др., 1996; Waselenko et al., 2004). Никакие гемопоэтические факторы роста (HGF) не применялись в ходе этих исследований. Существенное повышение выживания было также продемонстрировано на моделях крупных животных при использовании лекарственной терапии (Byron et al., 1964; MacVittie et al., 1991, 2005). У собак пороговые дозы могут быть приблизительно удвоены за счет хорошей клинической поддержки с использованием факторов роста (MacVittie et al. 1991), при этом становится очевидным потенциал такого подхода в лечении облученных людей. Существенное повышение выживаемости, обеспеченное лечением, было отмечено в период до и во время Чернобыльской аварии (Баранов и Гуськова, 1990; Баранов и др., 1996). Эти наблюдения подчеркивают ценность медикаментозного лечения как стандарта помощи рабочим ядерных предприятий, получившим острое облучение.

* Показатель $LD_{50/60}$ относится к дозам, которые в случае отсутствия лечения вызывают гибель 50% популяции в течение 60 дней (примеч. ред.).

*Обзор отдельных, несистемных данных*

(58) Медикаментозное лечение – важная составляющая успешного восстановления при костномозговом синдроме после потенциально летального радиационного воздействия. Возможность спонтанной гемопоэтической регенерации всегда существует в связи с вероятностью равномерного облучения. Назначение HGF больным, получившим аварийное облучение, может дать положительные результаты, но выраженная негомогенность и неконтролируемый характер облучения, а также недостаточное количество людей, которых можно включить в анализ, не позволяют получить четкие оценки выживаемости и влияния на $LD_{50/60}$. Наличие других негемопоэтических осложнений может осложнить систему лечения и ухудшить потенциал выживания.

*Патофизиология летального радиационного воздействия*

(59) Однократное облучение животных и людей в летальной дозе ведет к развитию острого лучевого синдрома (ОЛС) (Баранов и др., 1988; Anno et al., 1989). Кроветворная система является системой органов, наиболее чувствительной к ОЛС. Клинически распознаваемые признаки гемопоэтического синдрома* можно наблюдать после облучения в дозах 2–10 Гр. Радиационно-индуцированная миелосупрессия приводит к развитию преходящей или длительной нейтропении, тромбоцитопении и лимфопении в результате дозозависимой гибели гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников некоторых типов лимфоцитов. Восстановление состава аутологичных Т-клеток различных типов зависит от Т-клеточного лимфопоэза, являющегося следствием восстановления гемопоэтических стволовых клеток и засевания компетентного тимуса.

(60) После летального облучения гемопоэтический синдром характеризуется выраженной лимфопенией, развивающейся в течение 24–48 часов. Быстрая кинетика истощения лимфоцитов используется для прогнозирования уровней облучения (Баранов и др., 1988; Fliedner, 1988). Затем, через разные промежутки времени, начинают развиваться нейтропения и тромбоцитопения в зависимости от дозы облучения и полупериода жизни циркулирующих нейтрофилов и тромбоцитов. Кинетика потери нейтрофилов также считается надежным дозиметром (Баранов и др., 1988; Гусев и др., 2001).

(61) При развитии нейтропении и тромбоцитопении смерть от инфекционных и геморрагических осложнений обычно наступает через 14–28 дней после облучения. Эффективность лечения, оцененная по выживаемости, зависит от обеспечения защиты и/или более эффективного восстановления ГСК и клеток-предшественников, так что выработка зрелых, функциональных нейтрофилов и тромбоцитов имеет место в пределах критического, клинически управляемого промежутка времени. Если человек выживает в течение этого критического периода миелосупрессии и при этом явно присутствует только гемопоэтический субсиндром, восстановление становится возможным. Однако после облучения

* В России гемопоэтический синдром чаще обозначается как костномозговой синдром острой лучевой болезни (примеч. ред.).

всего тела в высоких дозах вероятно развитие мультиорганного синдрома (Азизова и др., 2005; Fliedner and Meineke, 2005).

(62) Иммуносупрессия обычно развивается вследствие применения высоких доз общего облучения тела, подобного тому, которое наблюдается при множественных курсах химиотерапии или миелоаблативном кондиционировании перед пересадкой стволовых клеток. Существенная задержка, до одного года, регенерации наивных Т-клеток, ограниченный спектр Т-клеток, аномальное формирование функциональных дендритных клеток и Т-клеток повышают риск инфекционных осложнений.

*Медикаментозное лечение при ОЛС*

(63) Самый обширный опыт в использовании *медикаментозного* лечения ОЛС получен после аварии на Чернобыльской АЭС и в других случаях аварийного облучения, которые изучаются в Клиническом Отделе Института биофизики в Москве. Результаты этих исследований были введены в компьютерную базу данных, созданную в сотрудничестве с Отделом клинической физиологии Института профессиональной и социальной медицины университета г. Ульма, Германия. Эти исследования ясно обозначили положительную роль медикаментозного лечения пациентов с тяжелым ОЛС и минимальную роль, которую играет трансплантация костного мозга или стволовых клеток (Баранов и др., 1988; Fliedner et al., 1996; Densow et al., 1997; Georges and Storb, 1997). В этой базе данных аккумулирована информация об ответе на потенциально летальные дозы общего облучения тела людей, т. е. информация, которая имеет большое значение для решения вопросов, связанных с лечением лиц, облучившихся в результате радиационных аварий.

(64) Предполагается, что наиболее релевантным параметром, коррелирующим с дозой облучения, вызывающей тяжелый ОЛС после относительно равномерного облучения всего тела, является день, когда абсолютное количество нейтрофилов (АКН) периферической крови уменьшается до 500/мкл (d500) (Баранов и др., 1988; Баранов, 1996). Если у пациента наблюдалось d500 ≤ 14, это соответствовало облучению всего тела в дозе 5–6 Гр, что приводило к развитию очень тяжелой миелосупрессии. До Чернобыльской аварии было известно только о шести случаях ОЛС с тяжелой миелосупрессией, которые продемонстрировали непосредственное восстановление гемопоэза после лечения. D500 у этих пациентов составляло 9,5–14,0, что соответствовало дозам равномерного гамма-излучения не выше 6–8 Гр. Из 28 чернобыльских пациентов с очень тяжелой миелосупрессией 14 продемонстрировали спонтанное восстановление кроветворения. Выздоровление этих пациентов позволило предположить, что спонтанная регенерация гемопоэза может иметь место после облучения всего тела в дозе до 8 Гр. Оценка кривых восстановления нейтрофилов у 18 пациентов, которые получили дозы облучения всего тела 4,7–8,3 Гр, показала, что уровни АКН <100/мкл наблюдались в течение 1–4 дней после соответствующего d500 (Баранов и др., 1988; Баранов, 1996). Было также отмечено, что появление ли-

хорадки и инфекций точно совпадает с периодами нейтропении после облучения в дозах 4–5 Гр и что эти симптомы были более выраженными у всех пациентов после дозы 5–6 Гр. Эти данные подчеркивают необходимость профилактического применения антибиотиков, когда d500 свидетельствует об относительно равномерном летальном облучении, а АКН продолжает снижаться, приближаясь к тяжелой нейтропении, после чего отмечается самый высокий риск развития сепсиса.

*Усвоенные уроки*

(65) а) D500 хорошо коррелирует с дозой относительно равномерного облучения всего тела и показывает, что время, необходимое для получения d500 при облучении ≥ $LD_{50/60}$ (6 Гр), составляет 9–14 дней.

б) У всех пациентов, облученных в диапазоне потенциально смертельных доз 4,7–8,3 Гр, АКН было <100 мкл в течение 1–4 дней после d500.

в) Спонтанная регенерация гемопоэза возможна при облучении всего тела в высоких летальных дозах в случае аварийного сценария. Вероятно, эти лица получили равномерное облучение с сохранением части костного мозга.

г) Этим пациентам не назначали никаких гемопоэтических факторов роста, что подчеркивало ценность адекватного лечения, обеспечивающего достаточное время для спонтанного восстановления кроветворения.

д) Костный мозг известен своей низкой реакцией на фракционирование облучения, но протрагирование дозы обеспечивает возможность эффективной репопуляции. Обобщение результатов, полученных у небольшого числа пациентов, подвергшихся воздействию протрагированного облучения в результате различных аварий и получивших минимальное лечение, показало возможность выживания, по крайней мере в ближайшей перспективе, после доз на костный мозг 10–14 Гр, накопленных в течение 1–3 месяцев (UNSCEAR, 1988). Несколько моделей и формул было предложено для описания изменений толерантности к дозе по мере увеличения фракционирования и протрагирования облучения во времени, однако данные, полученные в результате наблюдения за людьми, остаются недостаточными.

### 2.1.3. Гемопоэтические эффекты хронического облучения

*Клинические данные*

(66) Кроветворная система характеризуется высокой гибкостью и хорошей адаптируемостью к хроническому радиационному воздействию. Это было описано на основе экспериментальных данных и наблюдений за людьми (Akleyev et al., 2002; Gidali, 2002; Guskova et al., 2002; Окладникова и др., 2002; Seed et al., 2002). Накопленные знания относительно эффектов хронического облучения у человека иллюстрируются данными длительного наблюдения за персоналом ПО «Маяк». Здоровые молодые люди, подвергшиеся внешнему гамма-излучению с мощностью дозы 0,25 Гр/год при кумулятивных дозах от 1,0 до 1,5 Гр, не проявляли признаков недостаточности гемопоэза. Более высокие годовые дозы

от 0,25 до 0,5 Гр и суммарные дозы от 1,5 до 2,0 Гр приводили к появлению случаев тромбоцитопении и нестабильной лейкопении. При самых высоких суммарных дозах от 2 до 9 Гр количество лейкоцитов и тромбоцитов было на уровне 50–65% от базового уровня. Некоторые из этих рабочих подвергались воздействию аэрозолей $^{239}Pu$, в результате чего поглощенные дозы на красный костный мозг (ККМ) достигали ≤0,45 Гр. Понижение числа лимфоцитов было отмечено при годовых дозах >2,0 Гр и кумулятивных дозах >6,0 Гр (Пестерникова и Окладникова, 2003).

(67) Прекращение облучения сопровождалось постепенной нормализацией количества лейкоцитов до 80–85% от базового уровня к пятому году и до 88–95% к 20–25 году после начала облучения. Однако даже через 40 лет после облучения количество лейкоцитов составляло 88–95% от базового уровня. Лейкопения через 40 лет после облучения чаще регистрировалась при кумулятивных дозах на ККМ >2,0 Гр. Через пять лет после прекращения облучения количество тромбоцитов вернулось к норме у рабочих с дозами ниже 6,0 Гр. У сотрудников с более высокими кумулятивными дозами нормализация количества тромбоцитов заняла до 10 лет (Пестерникова и Окладникова, 2003).

(68) Через 35–40 лет после облучения в суммарных дозах 2–9 Гр (годовые дозы ≥1,0 Гр) все еще можно было наблюдать умеренную гипоплазию костного мозга у 7% рабочих «Маяка» (Okladnikova and Guskova, 2001). Адаптивные реакции у людей с нормальной клеточностью костного мозга проявлялись в виде повышения активности эритропоэза (13% случаев) и увеличения доли пролиферирующих гранулоцитов (18% случаев). Наиболее значительное снижение клеточности костного мозга было отмечено при мощностях доз >2 Гр в год, хотя никакой зависимости гипоплазии ККМ от дозы не было отмечено в более отдаленный период. Остаточная гипоплазия костного мозга и гранулоцитопения были, вероятно, обусловлены истощением пулов стволовых клеток и/или клеток-предшественников. У большинства рабочих с гипоплазией гранулопоэза регистрировалось существенное содержание $^{239}Pu$ в организме (Пестерникова и Окладникова, 2004).

(69) Устойчивое снижение числа тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови было также отмечено у жителей прибрежных сел реки Теча, которые в течение многих лет подвергались комбинированному внешнему гамма- и внутреннему облучению, главным образом за счет $^{90}Sr$, при мощностях доз на ККМ >0,3–0,5 Гр в год (Akleyev et al., 1999; Аклеев и Киселев, 2002; Аклеев и Варфоломеева, 2007).

*Экспериментальные исследования на животных*

(70) Исследования на животных показали, что кроветворная система способна к поддержанию соответствующего числа клеток в периферической крови при хроническом воздействии малых доз с низкой мощностью дозы. Это обусловлено увеличением темпа продукции клеток вследствие укорочения клеточного цикла и периода созревания (Григорьев и др., 1986; Gidali, 2002), повышения пролиферативной активности стволовых клеток и клеток-предшественников (Муксинова и Мушкачёва, 1990) и стимуляции гемопоэза (Lord, 1965; Fliedner

et al., 2002). В клетках-предшественниках костного мозга также происходит более интенсивная репарация сублетальных повреждений (Seed et al., 2002).

(71) Эксперименты на собаках показывают, что мощность дозы в 0,075 Гр/сут представляет собой порог, ниже которого кроветворная система сохраняет свою способность к выработке клеток в течение, по крайней мере, 1 года (Seed et al., 2002). При дозах ≥0,075 Гр/сут почти 60% облученных собак погибали от прогрессивной апластической анемии менее чем за ≤300 дней. Остальные собаки показали замечательную адаптабельность к облучению в низких дозах и низких мощностях доз. В начальный период (50–150 дней) животные продемонстрировали прогрессирующее снижение числа клеток-предшественников костного мозга, лейкоцитов и тромбоцитов в циркулирующей крови (Seed et al., 1980; Seed and Kaspar, 1992). Это истощение впоследствии замедлилось, вследствие чего низкие, но функциональные резервы клеток костного мозга и крови поддерживались и частично восстанавливались через более долгие периоды времени. Количества лейкоцитов и тромбоцитов снижались с дозой почти линейно и беспорогово, тогда как эритроциты демонстрировали нелинейный ответ с довольно широким пороговым диапазоном дозы (Seed et al., 2002).

(72) При хроническом облучении собак в дозах от 0,62 до 1,9 Гр/год была выявлена обратимость гемопоэтических изменений, индуцированных длительным облучением (3 года). В условиях хронического облучения поддержание гомеостаза эритропоэза является приоритетным. Популяция эритроидных клеток поддерживается на самом высшем уровне по сравнению с другими клеточными популяциями, и восстановление гемопоэза также начинается с нормализации этой линии клеток. После прекращения хронического облучения клеточная дифференцировка смещается от преимущественной выработки эритроцитов к выработке гранулоцитов (Горизонтов и др., 1983).

(73) Длительное облучение крыс и мышей в дозах 0,01–0,5 Гр/сут (и в кумулятивных дозах 2–30 Гр) показало, что наиболее ранняя и самая тяжелая депопуляция имела место в полипотентном компартменте стволовых клеток [колониеобразующие единицы селезенки (CFU-S)], что приводило к истощению коммитированных клеток-предшественников, а затем и функционального пула клеток (Муксинова и Мушкачева, 1990). Частота восстановления стволовых клеток и/или клеток-предшественников зависит от мощности дозы (Wu and Lajtha, 1975). Восстановление пролиферирующего, созревающего и функционального пулов до контрольных показателей, а также популяции колониеобразующих единиц селезенки (CFU-S) происходит быстрее после облучения в более высоких суточных дозах, чем при низких мощностях и сопоставимых суммарных дозах (Муксинова и Мушкачева, 1990). Это обусловливается тем, что продукты распада клеток стимулируют продукцию гемопоэтических факторов, таких как эритропоэтин, лейкопоэтин и тромбопоэтин, которые стимулируют кроветворение и способствуют ускоренному дифференцированию коммитированных клеток, пролиферации стволовых клеток и клеток-предшественников (Kaspar and Seed, 1984).

(74) Ключевым фактором, определяющим восстановление гемопоэза, является истощение компартмента стволовых клеток. Восстановление и нормализа-

ция гемопоэза возможны, если >2% стволовых клеток и клеток-предшественников интактны и способны к репликации и дифференциации (Fliedner et al., 2002). Длительное облучение индуцирует истощение компартмента стволовых клеток и повышает пролиферативную активность этих клеток. Эксперименты на грызунах показывают, что повышенная пролиферативная активность полипотентных селезеночных колониеобразующих единиц (КОЕс) наблюдается после доз облучения 0,2–0,3 Гр; результатом этого является увеличение числа коммитированных клеток-предшественников и дифференцированных клеток. Хроническое облучение также стимулирует пролиферативную активность коммитированных клеток-предшественников (Муксинова и Мушкачева, 1990).

(75) Гемопоэтическое окружение, которое в норме поддерживает гомеостаз пула стволовых клеток косвенно – путем взаимодействия со стволовыми клетками и полипотентными клетками-предшественниками (КОЕс), играет важную роль в восстановлении после повреждения (Molineux et al., 1987; Муксинова и Мушкачева, 1990). Экстрамедулярный гемопоэз и миграция кроветворных стволовых клеток из костного мозга в селезенку и лимфоузлы также могут иметь место. После облучения при низких мощностях доз наблюдается более полное восстановление гемопоэза, чем при использовании более высоких мощностей доз. Например, у мышей наблюдалось почти полное восстановление гемопоэза и стромальных клеток-предшественников спустя год после облучения в дозе 12,5 Гр с мощностью дозы 0,0005 Гр/мин по сравнению с неполным восстановлением после облучения в дозе 6,5 Гр при мощности 0,7 Гр/мин (Gallini et al., 1988). Тем не менее, в других исследованиях после облучения низкими мощностями доз число КОЕс не возвращалось к исходным уровням в течение жизни животных, что указывало на наличие отдаленных остаточных повреждений (Муксинова и Мушкачева, 1990). При хроническом облучении костный мозг может постепенно заменяться фиброзной тканью, которая способствует снижению функции костного мозга (Seed et al., 1982; Fliedner et al., 2002). Иммунные и сосудистые нарушения играют важную роль в развитии фиброза (Wynn, 2008).

(76) Пожизненное внутреннее облучение крыс $^{90}$Sr при ежедневной вводимой активности 37 кБк и выше приводило к прогрессирующему снижению числа циркулирующих лейкоцитов. Пониженное число эритроцитов было отмечено только у животных, получающих ежедневно >185 кБк. Уровень гемоглобина был в пределах нормы в течение всего эксперимента. Однако животные, которые получали 37 кБк/сут, демонстрировали снижение клеточности костного мозга (30–80% нормы). Начальное снижение клеточности костного мозга было результатом уменьшения числа эритроидных клеток, а при более высоких дозах результатом сокращения гранулоцитов (Шведов и Аклеев, 2001).

*Хронический лучевой синдром (ХЛС)*

(77) Случаи ХЛС были диагностированы у людей, подвергавшихся длительному облучению (месяцы – годы) в годовых дозах от 0,7 до 1,0 Гр и совокупных дозах >2–3 Гр (Барабанова и др., 2007). ХЛС развивается медленно, при этом латентный период обратно соотносится с мощностью дозы облучения. Так, клиническая картина ХЛС развивается в течение 1–3 лет при годовых дозах облуче-

ния 2–2,5 Гр, а при более низких мощностях доз латентный период может увеличиться до 5–10 лет (Окладникова, 2001).

(78) Основным клиническим признаком ХЛС является недостаточность кроветворения, которая проявляется в виде сокращения числа лейкоцитов и тромбоцитов в крови и в виде гипоплазии костного мозга (Гуськова и Байсоголов, 1971). Первоначально количество лейкоцитов, как правило, сокращается до 40–65%, а тромбоцитов до 50–60% от исходных показателей (Окладникова и др., 2002). Лейкопения обычно связана со снижением количества гранулоцитов, в то время как количество лимфоцитов подвержено изменениям в меньшей степени. Снижение количества лимфоцитов в крови, наблюдаемое после высоких доз (>4 Гр), обычно приводит к выраженной и устойчивой лейкопении.

(79) При легкой форме ХЛС изменения костного мозга включают задержку созревания миелоидных клеток, иногда в сочетании с повышением числа ретикулярных и плазматических элементов. При более тяжелых формах отмечена гипоплазия костного мозга (Аклеев и Киселев, 2002). Летальная гипоплазия костного мозга, приводящая к необратимой гибели стволовых клеток, наблюдается после облучения с мощностями доз в годовых дозах 4,5 Гр/год и суммарных дозах >8 Гр (Гуськова, 2002).

(80) Изменения кроветворения, отмеченные при ХЛС, обычно сопровождаются изменениями в иммунной, нервной, сердечно-сосудистой, костно-мышечной системах и в желудочно-кишечном тракте. Снижение резистенции к инфекциям и аллергизация организма характерны для ХЛС (Akleyev et al., 1995). Изменения, наблюдаемые в состоянии нервной системы, на начальном этапе включают различные проявления вегетативной дисфункции и астенического синдрома. После больших доз (>4,5 Гр) изменения нервной системы могут включать развитие энцефаломиелита. Последний обусловлен очаговой демиелинизацией, часто преходящего характера, которая, очевидно, зависит от сосудистых повреждений и метаболических нарушений (Гуськова, 2000; Guskova et al., 2002). ХЛС может также манифестироваться дисфункцией других органов (например, снижением секреторной функции слизистой оболочки желудка, умеренной дисфункцией щитовидной железы, артериальной гипотонией и метаболическими изменениями в миокарде). Эти изменения, вероятно, являются результатом дисфункции вегетативной нервной системы.

### 2.1.4. Иммунные реакции на хроническое облучение

(81) Подробное описание воздействия радиации на иммунную систему было опубликовано НКДАР ООН (UNSCEAR, 2006). Вариабельность иммунного ответа на облучение отражает различия в суммарных дозах неравномерности облучения (особенно доз облучения щитовидной железы и костного мозга), мощности доз, времени после облучения и возраста пациента. Однако имеются данные, позволяющие предполагать более значительную зависимость радиационно-индуцированных иммунных изменений от суммарной дозы, но не от мощности дозы (Pecaut et al., 2001).

(82) Иммуносупрессия развивается после хронического облучения всего тела в высоких дозах и может наблюдаться спустя долгое время после облучения (Кириллова и др., 1988; Окладникова 2001; Pecaut et al., 2001). Местное облучение может также привести к подавлению системного иммунитета. Вовлеченные в этот процесс механизмы включают: радиационно-индуцированный апоптоз иммунокомпетентных клеток-предшественников, сдвиг гомеостатического баланса между Th1-ответом (клеточно-опосредованный иммунитет) и Th2-ответом (гуморальный иммунитет) к провоспалительному профилю, радиационно-индуцированные мутации в TCR-генах, эффект свидетеля и геномную нестабильность. Ионизирующая радиация может также способствовать нарушению аутотолерантности и развитию аутоиммунных реакций. Ключевым механизмом угнетения большинства параметров иммунитета при больших дозах облучения является апоптоз циркулирующих лейкоцитов, особенно радиочувствительных лимфоцитов (Yagunov et al., 1998; UNSCEAR, 2006). Длительный период восстановления функции иммунной системы зависит от сопутствующего восстановления костномозговых стволовых клеток, которые служат источником ранних предшественников тимуса (Guidos, 2006; Schwarz and Bhandoola, 2006).

(83) Радиочувствительность иммунокомпетентных клеток зависит от типа клеток, статуса их активности, степени дифференциации и условий облучения (*in vitro* или *in vivo)*. По-видимому, В-клетки (CD19+) представляют собой более радиочувствительную подгруппу, как *in vitro,* так и *in vivo*, чем CD4+ и CD8+ Т-клетки, в то время как естественные киллеры являются относительно более резистентными *in vivo*. Большинство данных не показывает различий в уровнях радиочувствительности между CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами. При активации митогенами и антигенами Т-лимфоциты оказываются более резистентными, чем при отсутствии таковой (UNSCEAR, 2006).

(84) Напротив, некоторые исследования на животных указывают на то, что низкие дозы могут усиливать иммунный ответ. Повышение пролиферативного ответа селезеночных и тимусных лимфоцитов на митогены, повышение активности NK-клеток и повышенная секреция регуляторных цитокинов наблюдались после облучения в дозах <0,05 Гр (Малыжев и др., 1993; Pandey et al., 2005; Safwat, 2000). Данных, подтверждающих аналогичное действие малых доз на иммунную систему человека, недостаточно. Эксперименты на животных показали, что облучение всего тела низкими дозами может усиливать иммунный ответ посредством увеличения пролиферативного ответа Т-лимфоцитов на митогенную стимуляцию, изменения выработки цитокинов [особенно IFNγ и интерлейкина-2 (ИЛ-2)], увеличения экспрессии рецепторов ИЛ-2 на поверхности Т-клеток, содействия в передаче сигнала в Т-лимфоцитах, увеличения содержания катехоламина в селезенке и понижения уровней сывороточного кортикостерона, элиминации радиочувствительных супрессоров (Safwat, 2000) и модуляции оксидативного статуса иммунокомпетентных клеток (Kojima et al., 2002).

(85) Иммунные ответы на облучение генетически детерминированы и зависимы от высокого полиморфизма основного комплекса гистосовместимости (HLA у человека и H2 у мыши) (Коненков и Труфакин, 2002).

*Врожденный иммунитет*

(86) Несмотря на ограниченность данных по радиационным эффектам малых доз у людей, некоторые данные указывают на то, что хроническое облучение может индуцировать ответ со стороны врожденного иммунитета. Спустя несколько лет после начала облучения у жителей прибрежных сел реки Теча при дозах на красный костный мозг >0,3–0,4 Гр/год наблюдалось подавление фагоцитарной активности нейтрофилов крови, уменьшение количества циркулирующих NK-клеток и содержания лизоцима в слюне (Аклеев и Косенко, 1991; Аклеев и Киселев, 2002). Пониженные уровни компонентов комплемента C3 и C4 были также отмечены у радиологов, облучавшихся в течение более пяти лет при мощностях доз ниже 0,0035 Зв/год (Godekmerdan et al., 2004). Спустя восемь лет после аварии на Чернобыльской АЭС у жителей загрязненных территорий наблюдалось снижение уровней NK-клеток, а у ликвидаторов последствий аварии, облучившихся в дозах 0,1–3 Зв, было выявлено развитие дозозависимого снижения синтеза лейкоцитарного интерферона и компонента C3 комплемента (Семенков, 1997; Асфандиярова и др., 1998). Однако при профессиональном облучении в низких дозах и низких мощностях доз никакого влияния облучения на уровень NK-клеток не наблюдалось (Tuschl et al., 1990).

(87) Эксперименты на грызунах подтвердили, что факторы врожденного иммунитета могут значительно измениться после хронического облучения. Облучение в низких дозах увеличивало фагоцитарную активность макрофагов (Pandey et al., 2005) и секрецию ИЛ-12 перитонеальными макрофагами у мышей (Liu et al., 2003). NK-клетки относительно радиорезистентны. Облучение мышей при использовании низких мощностей доз гамма-излучения (0,1 Гр/год) приводило к увеличению CD49+ NK-клеток в селезенке на 28-й и 32-й неделях, тогда как активность NK-клеток не менялась (Lacoste-Collin et al., 2007). Более того, активность NK-спленоцитов у мышей после общего гамма-облучения тела (0,5 Гр) увеличивалась через 2–6 часов после облучения в результате индукции эндогенного глутатиона (Kojima et al., 2002).

*Приобретенный иммунитет*

(88) Длительное облучение людей, даже в низких дозах, может вызвать дозозависимое снижение клеточного иммунитета, изменения в составе субпопуляций циркулирующих иммунокомпетентных клеток и подавление их функциональной активности. Длительное наблюдение за населением, проживающим вблизи Чернобыля, свидетельствует об устойчивых изменениях, главным образом, тимусзависимого иммунного ответа (снижение количества T-лимфоцитов, уменьшение уровней тимулина, увеличение уровня антител к эпителиальным клеткам тимуса) (Ярилин, 1996; Асфандиярова и др., 1998; Выхованец и др., 2000). Как и у лиц, переживших атомную бомбардировку (Hayashi et al., 2003), дефицит преимущественно CD4+ клеток наблюдался спустя многие годы после Чернобыльской аварии. Пролиферативный ответ на митогены был также изменен. Дозозависимое снижение CD4+ и HLA-DR+ лимфоцитов и соотношения CD4+/CD8+ клеток были также выявлены в результате наблюдения в течение 2–13 лет за жителями радиоактивных домов при средней дозе хронического

облучения 169 мЗв (Chang et al., 1999). Динамика послерадиационного восстановления клеток CD4+ и CD8+ была различной и давала основание предполагать, что облучение может вызвать повреждение тимуса, ускоряя естественное старение иммунной системы, опосредованное прогрессирующим снижением функции тимуса (UNSCEAR, 2006).

(89) Отдаленные изменения иммунитета у хронически облученных жителей прибрежных сел реки Теча включали снижение экспрессии дифференцировочных антигенов Т-лимфоцитов, снижение функциональной активности Т-лимфоцитов и признаки иммунного дисбаланса (Akleyev et al., 1995; Аклеев и Киселев, 2002). Устойчивая функциональная недостаточность клеточного иммунитета наблюдалась у рабочих ПО «Маяк» даже спустя 35–40 лет после внешнего гамма-облучения всего тела при кумулятивных дозах >4 Гр (Окладникова, 2001).

(90) Как было указано выше, у хронически облученных людей отмечались индуцированная лимфоцитами повышенная продукция ИЛ-4 и ИЛ-10 и пониженная продукция ИЛ-2 и IFNγ (Attar et al., 2007), а также существенное увеличение уровня иммуноглобулина E (Ghiassi-Nejad, et al., 2004), что указывает на преобладание гуморального иммунного ответа над клеточным. Однако у рабочих, облученных в связи со своей профессиональной деятельностью, не отмечалось изменения числа циркулирующих B-клеток (Rees et al., 2004). Более того, было выявлено даже снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgG и IgM) (Godekmerdan et al., 2004).

(91) Кроме того, непрерывное облучение низкими дозами гамма-излучения (0,1 Гр/сут) снижало активность B-клеток у мышей (Courtade et al., 2001) и повышало выработку неполных аутоантител к эритроцитам и антител к антигенам селезеночных и печеночных тканей у собак (Григорьев и др., 1986). Исследование на грызунах с использованием постоянного воздействия гамма-излучения с более высокой мощностью дозы (0,1 Гр/сут) показало сокращение доли и функциональной способности клеток, вовлеченных в гуморальный ответ на тимус-зависимый антиген (Кириллова и др., 1988), подавление митогенной стимуляции Т-лимфоцитов и сокращение числа лимфоцитов в селезенке (Новоселова и Сафонова, 1994). Изменения синтетической активности тимоцитов были связаны с циклическим чередованием процессов угнетения и восстановления в тимусе (Сергеевич и Карнаухова, 2002).

*Иммунные реакции на внутреннее облучение*

(92) Исследования на грызунах показали, что внутреннее облучение тритием приводит к более выраженному и длительному подавлению иммунитета по сравнению с внешним гамма-излучением в сопоставимых суммарных дозах вследствие более тяжелого повреждения предшественников лимфоцитов. Эксперименты с использованием мышей продемонстрировали, что длительное облучение тритием в совокупных дозах от 0,2 до 1,0 Гр (при мощности доз 0,033–0,092 Гр/сут) вызывает нарушения гуморального иммунитета на различных фазах иммунопоэза (Смирнов и др., 1990). Даже через 12 месяцев после хронического облучения окисью трития наблюдалось неполное восстановление как клеточного, так и гуморального иммунитета. Гипоплазия тимуса и лимфатиче-

ских узлов в отдаленное время после облучения была более выражена, чем гипоплазия костного мозга и селезенки (Мурзина и Муксинова, 1982). Снижение функции NK-клеток при внутреннем облучении тритием является результатом повреждения их предшественников и подавления радиочувствительного процесса синтеза ИЛ-2, который не только поддерживает их активность, но также индуцирует их быструю пролиферацию и дифференцировку (Кириллова, 1985).

(93) Долгоживущие остеотропные радионуклиды, такие как $^{239}$Pu и $^{90}$Sr, накапливающиеся в костной ткани, оказывают долговременное влияние на костный мозг. У крыс цитотоксическая активность NK-клеток была снижена после в/в инъекции $^{239}$Pu, а дозы на скелет >3 Гр и 14 Гр подавляли гуморальный иммунитет (Кириллова и др., 1991). Облучение $^{90}$Sr с мощностью дозы на ККМ >2,5 мГр/сут (кумулятивные дозы 0,7–1,0 Гр) вызывало подавление фагоцитоза нейтрофилов крови и нарушало выработку антител (Шведов и Аклеев, 2001).

### 2.1.5. Резюме

(94) Кроветворные стволовые клетки и клетки-предшественники являются основной мишенью при хроническом облучении в низких дозах и низких мощностях доз. Радиационно-индуцированное истощение субпопуляций стволовых клеток и клеток-предшественников приводит к повышению пролиферативной активности этих клеток, повышенной скорости репарации сублетальных повреждений в клетках-предшественниках костного мозга, ускоренному прохождению клеточного цикла костномозговыми предшественниками и стимуляции гемопоэза. Снижение жизнеспособности зрелых клеток крови является результатом неэффективного гемопоэза, что приводит к сокращению резерва клеток крови. Нарушения приобретенного иммунитета и выработки наивных Т-клеток, вероятно, вызваны чрезвычайной радиочувствительностью лимфоидной ткани и неполным восстановлением пула тимопоэтических клеток-предшественников костномозгового происхождения. Пострадиационное восстановление характеризуется постепенным восстановлением структур периферической крови и костного мозга. Частичное восстановление гемопоэтических и лимфопоэтических предшественников костномозгового происхождения может быть фактором, ограничивающим восстановление функции иммунной системы. Длительно сохраняющееся воспалительное состояние, индуцированное ионизирующей радиацией, связано с нарушением иммунной системы и отдаленными эффектами (рак и нераковые заболевания).

(95) Данные, полученные в экспериментах на животных с применением облучения в низких дозах, подтверждают некоторые клинические результаты, такие как постепенное восстановление структуры периферической крови и костного мозга при частичном дефиците гемопоэтических и лимфопоэтических предшественников. Эти данные указывают на то, что, возможно, неэффективный гемопоэз вызывает ограничение резерва лимфоидных клеток и последующие нарушения клеточного и гуморального иммунитета. Активация иммунитета может наблюдаться после облучения в очень низких дозах, причем модуляция окислительного статуса, вероятно, вовлечена в этот эффект.

## 2.2. Система пищеварения

### 2.2.1. Анатомические особенности и пролиферативная организация

(96) Пищеварительный тракт простирается от рта до анального отверстия. Он включает верхний аэродигестивный тракт (полость рта, глотка) и пищевод, которые выстланы многослойным плоским эпителием; желудочно-кишечный (ЖКТ) тракт (желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, ободочная кишка, прямая кишка), выстланный однослойным цилиндрическим эпителием; анальный канал, выстланный плоскоклеточным эпителием. Органы пищеварительного тракта, будучи покрыты эпителиальными клетками, являются сложными тканями, которые содержат разнообразные стромальные клетки, разветвленную капиллярную сеть, большое число иммуноцитов и обширную сеть собственных и внешних нервов. Фактически, кишечник – самый большой иммунный орган и вторая по величине нервная система организма. Механизмы и патофизиология лучевого повреждения в различных сегментах пищеварительного тракта сходны во многих отношениях, но есть также важные анатомические и физиологические различия, которые обусловливают характерные особенности их ответов на облучение и устойчивость к нему (ICRP, 2006).

(97) Ранее считалось, что тяжесть радиационного поражения желудочно-кишечного тракта зависит только от степени апоптотической или клоногенной гибели стволовых клеток или клеток-предшественников. Это представление было вытеснено признанием того, что радиационно-индуцированные изменения клеточной функции и многие вторичные (реактивные) процессы существенно способствуют патофизиологическим проявлениям радиационного повреждения. Эти процессы управляются множеством взаимодействующих молекулярных сигналов, цитокинов, химокинов, факторов роста и включают много взаимодействующих клеточных компартментов, таких как эндотелиальные клетки, собственная и внешняя нервная система, различные клетки иммунной системы.

(98) Слюнные железы, печень и поджелудочная железа также относятся к пищеварительной системе. Клеточная организация, радиационный ответ и устойчивость этих органов к радиационному воздействию существенно отличаются от таковых у органов пищеварительного тракта. Основные слюнные железы – околоушная, поднижнечелюстная и подъязычная. Железы находятся в соединительнотканных капсулах и разделены на дольки. Секреторные компоненты желез состоят из серозных и/или слизеобразующих клеток, окруженных сократительными миоэпителиальными клетками. Их выделения поступают в полость рта через одну или более экскреторных протоков.

(99) Поджелудочная железа человека расположена ретроперитонеально в верхней части брюшной полости. Она содержит экзокринный ацинозный компонент, который секретирует пищеварительные ферменты (например, трипсин, химотрипсин, липаза, амилаза) во вторую половину двенадцатиперстной кишки через фатеров проток. Поджелудочная железа также содержит эндокринный

компонент, организованный в виде четко контурированных островков Лангерганса, вырабатывающих несколько важных гормонов, включая инсулин, глюкагон и соматостатин.

(100) Печень является самым большим внутренним органом тела человека. Она играет критическую роль в обмене веществ (например, в накоплении гликогена, синтезе белков плазмы крови, выработке факторов коагуляции, детоксикации и выработке желчи). Прослойки соединительной ткани делят печень на тысячи долек, структурных субэлементов печени. Дольки, представляющие собой шестигранники по форме, содержат портальные тракты (артерия, портальная вена и желчный проток) на верхушках и центральную вену в середине. Кровь течет от печеночной артерии и портальных вен через печеночные синусоиды и поступает в центральные вены, которые соединяются в печеночные вены. Печень – один из немногих органов в организме, который способен к регенерации. Поэтому гепатоциты считаются унипотентными стволовыми клетками (или реверсивными постмитотическими клетками). Хотя они регулярно не делятся в нормальных условиях, они могут быть вовлечены в клеточный цикл и делиться, продуцируя два гепатоцита, и таким образом регенерируют орган даже при наличии всего 25% оставшейся функциональной ткани.

(101) Эпителиальный слой кишечника покрывает площадь примерно в 200 раз больше площади всей поверхности кожи и является наиболее быстро обновляющейся системой организма, находящейся в состоянии непрерывного быстрого клеточного обновления. Эпителиальные клетки пролиферируют в криптах, мигрируют вдоль ворсинок и в конечном счете слущиваются в просвет кишечника. Значительные экспериментальные исследования, главным образом на мышах, были выполнены с целью определения пролиферативных особенностей кишечного эпителия. Длительность клеточного цикла для большинства клеток, пролиферирующих в интестинальной крипте, составляет 12–13 часов, тогда как клеточный цикл стволовых клеток крипт занимает значительно больше времени, приблизительно 24 часа. Суммарная длительность транспортировки клеток от основания крипты до кончика ворсинки составляет приблизительно 6–8 дней, и еще клетке требуется 48–72 часа, чтобы продвинуться от основания ворсинки до момента, когда она будет слущена с ее верхушки (Potten, 1995). Крипты в кишечнике человека крупнее, чем у мыши, с более низкой фракцией клеток в S-фазе митотического цикла, и время клеточного цикла составляет приблизительно 30 часов (т. е. приблизительно в 2,5 раза больше, чем в кишечнике мыши) (Kellett et al., 1992).

(102) Острое лучевое повреждение кишечника манифестируется в течение нескольких дней после радиационного воздействия, когда клетки дифференцирующегося клеточного компартмента в ворсинках больше адекватно не замещаются клетками из компартмента предшественников, находящихся в криптах. Лучевое поражение быстро распознается в кишечнике инициированием ускоренной, компенсаторной пролиферации (Hagemann et al., 1971; Hagemann, 1976), при этом длительность клеточного цикла в криптах может уменьшаться до 6 часов (Hagemann et al., 1971; Hagemann 1976). Удвоение стволовой клетки занимает более длительное время, приблизительно до 24 часов, вследствие сопутству-

ющего деления стволовых клеток и их потери для дифференцировки (Potten et al., 1988).

(103) Относительное значение клоногенной гибели по сравнению с апоптозом в кишечном эпителии и их взаимосвязь с радиационным ответом кишечника в клинической ситуации не ясны. Исследования с использованием генетически модифицированных мышей позволяют предположить, что апоптоз клеток кишечных крипт не играет значительной роли в ответе кишечника на облучение (Rotolo et al., 2008; Kirsch et al., 2010). Проблема усложняется тем, что многие доклинические исследования были выполнены при однократном облучении, которое существенно отличается от фракционированной радиотерапии, применяемой для лечения рака в клинических условиях. Временные сдвиги в оценке относительного значения клоногенного некроза клеток, апоптоза, времени начала и интенсивности компенсаторной пролиферации и миграции клеток во время курсов фракционированного облучения – это факторы, которые еще больше усложняют экстраполяцию данных экспериментов с использованием животных на клиническую ситуацию.

### 2.2.2. Клинические данные о дозах радиотерапии

*Слизистые оболочки ротовой полости и пищевода*

(104) Исторически мукозит слизистой оболочки рта рассматривался исключительно как опосредованное эпителием событие, являющееся результатом воздействия радиации на делящиеся эпителиальные клетки-предшественники. Считалось, что потеря способности к обновлению эпителия приводит к потере клеток и последующему изъязвлению. Однако в то время как ранние проявления радиационного повреждения слизистой оболочки рта являются отражением уровня пролиферации и транзитного цикла выстилающего слоя чешуйчатого эпителия, механизмы повреждения подлежащих тканей слизистой оболочки стали понятны лишь недавно. Возрастающий объем данных говорит в пользу концепции, согласно которой фактически все клетки и ткани слизистой оболочки рта, включая внеклеточную матрицу, вносят вклад в повреждение барьера, и оно не является биологически изолированным событием только внутри слизистой оболочки (Sonis et al., 2004). Несмотря на то что для обозначения раннего лучевого поражения обычно используется термин «мукозит», острые воспалительные инфильтраты не особенно выражены на ранних стадиях радиационно-индуцированного мукозита, причем мукозит появляется в период максимально выраженного костномозгового синдрома. Язвенная стадия мукозита обычно сопровождается сильной инфильтрацией полиморфоядерными и круглыми воспалительными клетками. У большинства пациентов, получающих радиотерапию по поводу рака головы и шеи, развивается острый мукозит.

(105) Отсроченные радиационно-индуцированные повреждения слизистой оболочки рта обычно происходят в пределах от 6 месяцев до 5 лет после радиотерапии в результате прогрессирующего повреждения сосудов и тканевого фиброза. Отдаленные изменения развиваются при суммарных дозах >50 Гр фракционированного облучения (при дозе 2 Гр на фракцию), но хронические язвы

обычно не появляются при суммарных дозах фракционированного облучения <65 Гр (Cooper et al., 1995). Зубной кариес также является распространенным явлением после радиотерапии по поводу опухолей области головы и шеи. Это осложнение, однако, является вероятным следствием повреждения слюнных желез, приводящего к дефициту слюны и изменению ее состава (ксеростомия)*, а не результатом прямого влияния радиации на зубы.

(106) Фракционированное облучение подавляет продукцию клеток и снижает количество клеток слизистой оболочки рта в течение первой недели радиотерапии, за чем следуют частичное восстановление пролиферации и снижение уровня гибели клеток (Dorr et al., 2002). Интересно отметить, что существует слабая корреляция между клеточными изменениями в кишечнике и симптомами его поражения (Hovdenak et al., 2000).

(107) Несколько нестандартных режимов фракционирования (ускоренное фракционирование, гиперфракционирование, и/или одновременное форсирование фракций) использовались при раке головы и шеи с целью сдерживания быстро пролиферирующих опухолей. Объяснением для изменения схем фракционирования является то, что пролиферация клеток опухоли часто происходит во время традиционной фракционированной радиотерапии, что составляет главное препятствие для лечения рака (Knee et al., 1985; Peters et al., 1988). Нестандартные режимы фракционирования, особенно режимы гиперфракционирования, как кажется, улучшают показатели выживания по сравнению с обычными режимами фракционирования (Bourhis et al., 2006). С другой стороны, когда такие режимы включают повышение дозы, они могут приводить к чрезмерным острым побочным эффектам и потере некоторых положительных эффектов радиотерапии (Zimmermann et al., 1998).

(108) Плоский эпителий пищевода характеризуется приблизительно таким же уровнем обмена клеток, что и слизистая оболочка полости рта. У большинства пациентов, получающих облучение на область средостения, развиваются дисфагия, спазмы пищевода, т. е. признаки острого эзофагита. При облучении только средостения порог для острого радиационного эзофагита составляет приблизительно 40–45 Гр общей дозы, применяемой фракциями по 2 Гр. Поскольку частота эндоскопических изменений низка, а моторика и время транзита пищи обычно не изменяются, предполагается, что основная причина острого эзофагита может быть связана с ноцицептивной стимуляцией слизистой оболочки пищевода (Yeoh et al., 1996a). Отдаленные осложнения после облучения пищевода развиваются редко. Однако отсроченные осложнения, главным образом стриктуры, встречаются у пациентов, которые получили облучение в дозе >60 Гр (фракциями по 2 Гр) (Fajardo et al., 2001). Отмечается обратная связь между дозой облучения и сроками формирования стриктур.

*Желудочно-кишечный тракт*

(109) Острая радиационная энтеропатия развивается в результате митотической и апоптотической гибели клеток в эпителии крипты, что приводит к недо-

---

* Ксеростомия – сухость слизистой оболочки рта (примеч. ред.).

статочному замещению поверхностного эпителия. Повреждение слизистой кишечника, как было показано, происходит при дозах >1 Гр. Как и в случаях мукозита полости рта, нет оснований рассматривать радиационно-индуцированный мукозит кишечника как исключительно эпителиальное явление. Повреждение барьера слизистой оболочки облегчает проникновение антигенов, бактериальных продуктов и пищеварительных ферментов из просвета кишечника в стенки кишечника, после чего развиваются проявления радиационно-индуцированного мукозита кишечника. Кроме того, изменения моторики, которые часто предшествуют развитию гистопатологических изменений, играют, по-видимому, важную роль в симптоматологии острой радиационной энтеропатии (Erickson et al., 1994). Признаки острого повреждения кишечника развиваются у большинства пациентов во время лечения внутрибрюшных или тазовых злокачественных новообразований. В то время как эти признаки могут быть достаточно тяжелыми и требуют существенного поддерживающего лечения, а иногда и деинтенсификации терапии, они обычно являются преходящими и прекращаются вскоре после завершения радиационной терапии. Если облучению подвергается большой объем кишечника, что может наблюдаться при нетерапевтическом (аварийном или другом) сценарии облучения, быстро развивается летальный синдром, включающий секреторную диарею и кишечное кровотечение.

(110) Основные компенсаторные физиологические и пролиферативные ответы реализуются во время курса радиотерапии, а существенная реституция кишечных слизистых оболочек фактически наблюдается во время продолжающейся фракционированной радиотерапии. Следовательно, несмотря на нарастающие симптомы повреждения кишечника и продолжающееся ежедневное облучение, кишечная проницаемость и гистологические нарушения достигают максимума в середине курса радиотерапии, но могут значительно регрессировать к концу курса (Carratu et al., 1998; Hovdenak et al., 2000). Эти наблюдения не только свидетельствуют о мощных компенсаторных ответах эпителиальной пролиферации и адаптации слизистой оболочки, но также указывают на то, что не только очевидные изменения в структуре и функции слизистой оболочки вносят свой вклад в симптомы у пациентов, которые проходят курс радиотерапии области таза или кишечника.

(111) Отсроченное радиационное поражение желудочно-кишечного тракта происходит спустя, по крайней мере, 3 месяца после радиотерапии, но обычно через несколько месяцев или лет после облучения. Обычные проявления отсроченного повреждения ЖКТ включают нарушение всасывания, пищеварения, моторики, непроходимость, перфорацию кишечника и формирование свищей. Основой для этих осложнений являются хронические изъязвления слизистой оболочки, фиброз стенки кишечника, формирование стриктур. Патогенез хронической радиационной энтеропатии значительно более сложен, чем патогенез острого радиационного ответа кишечника. Повреждения сосудистой и соединительной ткани являются центральными событиями в их развитии, но и структурные альтерации имеют место в большинстве компартментов кишечной стенки (Denham and Hauer-Jensen, 2002). Нарушение моторики кишечника во время хронической фазы повреждения может вызвать проксимальный бактериальный

рост и способствовать развитию диареи и нарушению всасывания (Husebye et al., 1994, 1995). Отсроченная радиационная энтеропатия может прогрессировать до осложнений, требующих хирургического вмешательства или длительного парентерального питания, и тогда долгосрочный прогноз неблагоприятен (Galland and Spencer, 1985; Harling and Balslev 1988; Jahnson et al., 1992; Silvain et al., 1992; Regimbeau et al., 2001; Larsen et al., 2007).

(112) Хотя, согласно традиционному представлению, острое и отдаленное повреждения тканей не связаны между собой, на основании экспериментальных данных (Osborne et al., 1970) и клинических наблюдений (Kline et al., 1972) была предложена концепция косвенных повреждений кишечника. Последующие клинические (Bourne et al., 1983; Wang et al., 1998; Weiss et al., 1999) и доклинические исследования (Hauer-Jensen et al., 1983, 1985; Travis and Followill, 1991; Wang et al., 1999; Denham et al., 2000) показали, что острое повреждение действительно часто способствует развитию отсроченных изменений. Патофизиологический подход к повреждению тканей, который приспособлен ко всем типам повреждений (ранние, отсроченные и вторичные), был предложен (Denham et al., 2001).

(113) Частота и тяжесть отсроченного радиационного повреждения кишечника зависят от дозы облучения, объема облученного кишечника, графика фракционирования, сопутствующей химиотерапии, а также от сопутствующей патологии и других индивидуальных особенностей пациента. Большинство пациентов, которые получают радиотерапию по поводу опухолей кишечника, таза или забрюшинного пространства, испытывают те или иные проявления острого повреждения кишечника. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника существует чрезвычайно высокий риск тяжелого повреждения кишечника (Willett et al., 2000), причем курение табака является четким предиктором большинства радиационно-индуцированных осложнений (Eifel et al., 2002). На основании патофизиологии соответствующих повреждений можно ожидать, что для некоторых форм хронической диареи существует эффект объема, но не для стриктур (Letschert et al., 1994). Недавние достижения в методах планирования и способах введения изотопов помогли уменьшить уровень тяжелых радиационно-индуцированных кишечных осложнений. Важно признать, однако, что только часть пациентов, страдающих менее серьезной пострадиационной дисфункцией кишечника, обращается за медицинской помощью. После радиотерапии по поводу опухолей брюшной полости хронические симптомы или признаки кишечной дисфункции присутствуют у 60–90% пациентов (Yeoh et al., 1993; Fransson and Widmark, 1999), т. е. можно предположить, что хроническое повреждение кишечника является почти неизбежным последствием радиотерапии брюшной полости. Многие пациенты изменяют свои привычки питания и соблюдают ограничения в своей обычной повседневной деятельности, не дожидаясь эффективного вмешательства.

(114) Радиационный проктит, хотя с точки зрения патогенеза он схож с повреждениями в любом другом месте кишечника, обладает отличительными свойствами. Острые симптомы включают, главным образом, жидкий стул, иногда кровянистый, тенезмы и боли в прямой кишке. К хроническим симптомам

относятся аноректальная дисфункция (безотлагательность позывов, недержание, дисфункция сфинктера), ректальное кровоизлияние и формирование стриктур или свищей. У большинства пациентов, которые получают радиотерапию на область таза, наблюдаются симптомы острого радиационного проктита (Yeoh et al., 1998; Hovdenak et al., 2000). Как и при радиационном повреждении кишечника, систематические исследования аноректальной функции у пациентов, получавших радиотерапию на тазовую область, также свидетельствуют о высоком уровне хронической дисфункции (Yeoh et al., 1996b, 2000, 2004).

(115) Андрогенотерапия рака простаты, по-видимому, оказывает влияние как на острый, так и на хронический радиационный проктит (Sanguineti et al., 2002; Peeters et al., 2005). Прямая кишка обычно демонстрирует довольно выраженный эффект объема, кроме того, имеются также важные проблемы, связанные с «эффектом объема» при частично оружностном облучении, аналогичном тому, которое наблюдается при имплантационной терапии простаты (Waterman and Dicker, 2003) или при конформной радиотерапии рака простаты (Wachter et al., 2000). Исследования гистограмм объема дозы показывают, что повреждение прямой кишки в большой степени зависит от объема ректальных стенок, на которые воздействуют дозами ≥70 Гр (при фракциях ≤ 2 Гр), а также от «запасной» необлученной ректальной ткани (Jackson, 2001). Частота радиационного повреждения прямой кишки также определяется объемом ткани, облучаемой промежуточными дозами (40–50 Гр), поскольку эти области могут мешать репарации эффектов в центральных областях, получивших высокие дозы (Jackson et al., 2001).

*Слюнные железы, поджелудочная железа и печень*

(116) Ацинарные клетки околоушной железы являются в основном серозными. Поднижнечелюстная железа состоит как из серозных, так и слизеобразующих ацинарных клеток, тогда как подъязычная железа является главным образом слизеобразующей. Оба типа ацинарных клеток отличаются сниженными обменными процессами, а серозные ацинарные клетки намного более радиочувствительны, чем слизеобразующие клетки. Острые проявления облучения слюнных желез включают воспаление (отек, болезненность и боль), сопровождаемое сухостью во рту, уменьшением выделения слюны и повышенными уровнями сывороточной амилазы. Выработка слюны часто начинает снижаться после нескольких дней лучевой терапии и достигает минимума спустя 6–8 недель (Franzen et al., 1992; Cooper et al., 1995). Дозы облучения, которые вызывают постоянную потерю функции слюнной железы в течение 5 лет у 5% и 50% пациентов, составляют 45 Гр и 60 Гр соответственно (Cooper et al., 1995; Fajardo et al., 2001).

(117) До недавнего времени относительно немного было известно о раннем ответе поджелудочной железы человека на воздействие ионизирующего излучения. Однако развитие неинвазивных и минимально инвазивных методов позволило оценить эффекты раннего воздействия облучения на функцию поджелудочной железы (Horst et al., 2002). После облучения поджелудочной железы в дозах 40–50 Гр развиваются хронический панкреатит и экзокринная недостаточность, а ацинарная атрофия и фиброз поджелудочной железы обычно появ-

ляются в диапазоне доз от 50 до 60 Гр (Fajardo and Berthrong, 1981; Levy et al., 1993). Крупные экскреторные протоки поджелудочной железы и островки Лангерганса относительно радиорезистентны.

(118) Обмен гепатоцитов обычно происходит медленно, и поэтому острое лучевое поражение печени не отражает клоногенную гибель клеток, скорее оно протекает подостро около трех месяцев после начала лучевой терапии, как состояние окклюзии печеночных вен*. Патологоанатомическим признаком окклюзии печеночных вен является наличие центральнодолевого застоя и некроза. В тяжелых случаях эти повреждения могут прогрессировать до выраженной печеночной недостаточности. Печень манифестирует выраженный эффект объема, и порог дозы для повреждения ее низкий, когда большая часть или весь орган подвергается облучению. При облучении всей печени во время традиционно фракционированной радиотерапии суммарные дозы по 28–30 Гр ассоциируются с 5%-й частотой заболеваний печени (Marks et al., 2010b; Pan et al., 2010). Если облучена только одна треть печени, тогда доза, необходимая для развития 5%-й частоты повреждения, увеличивается до >42 Гр, а если облучены менее 25% эффективного объема печени, намного более высокие дозы радиации хорошо переносятся больными (Dawson and Ten Haken, 2005). Было показано, однако, что предсуществующая дисфункция печени увеличивает предрасположенность к радиационно-индуцированному повреждению печени. Регенерирующая печень, например, после резекции, также значительно менее радиорезистентна (Tefft et al., 1970), и экспериментальные исследования показали, что латентное радиационное поражение печени может быть обнаружено при последующей резекции, когда оставшиеся клетки печени стимулируются к делению (Weinbren et al., 1960).

(119) Emami et al. (1991) суммировали некоторые данные относительно толерантности к облучению органов системы пищеварения. В то время как конкретные показатели явились предметом значительных дебатов, в оригинальной таблице, тем не менее, обоснованно показаны относительные уровни радиочувствительности и толерантные дозы. Эти толерантные дозы имеют значение только в ситуациях, при которых из средств лечения используется только радиотерапия, но не для случаев применения радиотерапии в сочетании с химиотерапией или биологической терапией. Сравнительно недавно группой QUANTEC (Количественный анализ нормальных тканевых эффектов в клинике) была выполнена комплексная задача по разработке системы более точных, научно обоснованных оценок толерантных доз для различных органов. Обзор состоит из серии статей об общих принципах, представляющих органоспецифические клинические данные, включая несколько статей с данными о системе пищеварения (Deasy et al., 2010; Kavanagh et al., 2010; Michalski et al., 2010; Pan et al., 2010;

---

* Заболевание, которое получило название окклюзия печеночных вен, наиболее часто развивается в результате химиотерапии в высоких дозах перед трансплантацией костного мозга и проявляется в повышении массы тела в результате задержки жидкости в организме, увеличении печени, повышении уровня билирубина в крови и часто сочетается с почечной недостаточностью (примеч. ред.).

Rancati et al., 2010; Werner-Wasik et al., 2010). Таблицы, содержавшиеся в обзорах, выполненных группой QUANTEC, наряду с опубликованной суммарной таблицей по дозе/объему/исходам (Marks et al., 2010b), обеспечивают возможность более современных оценок зависимости «доза-объем» для пищеварительного тракта.

### 2.2.3. Экспериментальные данные и механизмы повреждения

(120) Значительный объем экспериментальных исследований был выполнен для исследования зависимости «время – доза – фракционирование» при облучении слизистой оболочки рта и кишечника. Отмечена непосредственная связь между дозой радиации и выживанием кишечных крипт (Withers and Elkind, 1968, 1969, 1970). Чувствительность к фракционированию низка и приводит к высоким значениям отношения α/β в диапазоне доз 6–11 Гр для ранних реакций (Thames and Withers, 1980; Fowler, 1989). По контрасту эти быстро пролиферирующие ткани чувствительны к изменениям в течение всего периода лечения при фракционированном облучении, и «дополнительные» дозы, необходимые для противодействия репопуляции после латентного периода, обычно высоки. Эти экспериментальные исследования полностью соответствуют клиническим данным и указывают на существенное влияние суммарной продолжительности лечения на развитие мукозита полости рта после облучения по поводу рака головы и шеи (Bentzen et al., 2001).

(121) Исследования ответа эпителия языка у мышей подтвердили представление о последующих отсроченных эффектах в слизистой оболочке рта и продемонстрировали замечательную способность к клеточной репопуляции и указывают на то, что мощность дозы является важным фактором репопуляционного ответа (Dorr and Kummermehr, 1990; Dorr and Weber-Frisch, 1995a, b).

(122) Исследован ответ желудка крысы на локальные однократные и фракционированные дозы (Breiter et al., 1993). На второй и третьей неделе после облучения развился острый гастрит, который вызвал дозозависимую потерю веса тела. Величина α/β для фракционирования дозы при использовании 10% снижение веса в качестве конечной точки составила 10 Гр. Между 4-й и 40-й неделями после облучения наблюдалось субхроническое радиационное повреждение, которое манифестировалось как атоническое расширение желудка. Для этого эффекта величина α/β составила 4,8–5,3 Гр. Экспримент с использованием пяти фракций показал значительное повышение толерантности до 0,8 Гр/сут для острого эффекта и 0,4 Гр/сут для субхронического эффекта при увеличении межфракционных интервалов от 1 дня до 1 недели.

(123) Данные экспериментов, целью которых было исследовать отдаленную толерантность прямой кишки крыс к внешнему или внутриполостному облучению, были проанализированы с целью рассчитать дозо-временные характеристики фракционирования (Dubray and Thames, 1994). Конечным результатом был отсроченный ректальный стеноз у крыс линии Wistar. Чувствительность к фракционированию была выше, чем для ранних реакций (величины α/β были в диапазоне 2,7–2,7 Гр), и был отмечен значительный щадящий эффект от про-

трактирования облучения. Предположили, что щадящий эффект мог быть результатом репопуляции, когда лечение длилось более пяти дней (суточная доза, достаточная для восстановления, составила 0,61–1,08 Гр/сут при фракциях 4 Гр), другой возможностью могло быть изменение радиочувствительности в процессе лечения. Был сделан вывод о том, что радиобиологические особенности отдаленного стеноза у крыс соответствовали сочетанным повреждениям рано и поздно реагирующих компонентов стенки прямой кишки.

(124) Последующие нарушения в кишечнике также в значительной мере способствуют развитию отсроченного кишечного фиброза, который, таким образом, ассоциируется с высоким отношением α/β (Hauer-Jensen et al., 1988, 1990; Langberg et al., 1992). Размер фракции влияет главным образом на отсроченные повреждения, тогда как суммарная длительность лечения влияет как на ранние, так и на отсроченные радиационные ответы (Langberg et al., 1994; Langberg and Hauer-Jensen, 1996a). Режимы гиперфракционирования с межфракционными интервалами в 6 часов и более являются оптимально щадящими в отношении повреждений кишечника (Langberg and Hauer-Jensen, 1996b). Когда в зону облучения попадает тонкая кишка, сопутствующее назначение высоких доз (дополнительная доза облучения опухоли как часть протокола фракционированной радиотерапии) необходимо применять к концу курса лечения, предпочтительно после начала компенсаторной пролиферации, а не в начале курса лечения (All-Good et al., 1996).

(125) Целью многих механистических исследований было получение потенциально значимой информации относительно радиационного ответа органов ЖКТ. К ним относится изучение эффекта объема, который был подробно изучен при облучении колоректального отдела (Skwarchuk and Travis, 1998). Некоторые из этих исследований касаются не только органов пищеварительного тракта. Например, первое прямое доказательство причастности фиброгенного цитокина, трансформирующего фактора роста β (TGFβ), к радиационному фиброзу было получено с использованием модели радиационно-индуцированного повреждения кишечника (Zheng et al., 2000).

(126) Особенно интересные дискуссии ведутся о роли микроваскулярных нарушений в ответе кишечника на радиационное воздействие. Они начались после публикации отчета, в котором утверждалось, что мыши с дефицитом фермента «кислая сфингомиелиназа» защищены от радиационно-индуцированного апоптоза эндотелиальных клеток и демонстрируют снижение смертности после облучения всего тела (Paris et al., 2001). Поскольку апоптоз эндотелиальных клеток (но не апоптоз эпителия крипт) является сфингомиелин-зависимым, первоначальная интерпретация этого явления и наличие значительного количества дополнительных подтверждающих данных указывают на то, что апоптоз эндотелиальных клеток вносит основной вклад в радиационное повреждение кишечника на ранней стадии. Повышение уровня выживания эпителиальных клоногенных* клеток облученных крипт после инъекции bFGF происходило,

* Клоногенными клетками здесь обозначены колониеобразующие клетки (примеч. ред.).

предположительно, вследствие защиты эндотелиальных клеток (Maj et al., 2003). Далее утверждалось, что у мышей Atm-/- из-за невозможности подавить выработку церамида при отсутствии белка ATM повышалась апоптотическая радиочувствительность эпителиальных клоногенных клеток крипт (Ch'ang et al., 2005), и тогда критической мишенью облучения у этих мышей становились не эндотелиальные клетки, а эпителиальные клоногенные клетки крипт.

(127) Однако роль апоптоза эндотелиальных клеток остается противоречивой. Например, недавно были проведены исследования с избирательным облучением сосудистой сети, используя внутрисосудистые борированные липосомы и надтепловые нейтроны, что приводит к выходу короткодействующих заряженных частиц (Schuller et al., 2007). Расчетная доза на эндотелиальные клетки в этих исследованиях была увеличена приблизительно в 3,3 раза по сравнению с суммарной дозой на все тело. Авторы не отмечали никакого выраженного апоптоза эндотелиальных клеток через 4–8 часов после облучения в дозах 1–33 Гр. Было установлено, что низкий средний уровень апоптотических клеток, равный 1,6 клетки на ворсинку, превышает уровень 0,12, регистрируемый при отсутствии облучения, что является следствием влияния радиационно-индуцированных CD45-положительных лейкоцитов. Эти же авторы ранее показали, что высокие дозы облучения эндотелиальных клеток не приводили к повышенной гибели эпителиальных клоногенных клеток и не вызывали избыточной летальности у мышей, получивших облучение всего тела (Schuller et al., 2006). В другой лаборатории также не удалось выявить высокие уровни радиационно-индуцированного апоптоза эндотелиальных клеток кишечника (Potten, 2004). Возможно, некоторые из этих противоречивых результатов являлись следствием технических причин. Обнаружение апоптотических эндотелиальных клеток *in situ* может быть проблематичным по многим причинам, поэтому был предложен альтернативный метод детектирования клеток *in vivo* в естественных условиях (Diamant et al., 2004; Horstmann et al., 2004). Однако, согласно данным Kirsch et al. (2010), селективное удаление проапоптотических протеинов (Bak1 and Bax) как из эндотелиальных клеток, так и из эпителия ЖКТ не защищало мышей от развития желудочно-кишечного радиационного синдрома. Напротив, селективное удаление p53 из эпителия ЖКТ, но не из эндотелиальных клеток, сенсибилизировало мышей к острому желудочно-кишечному радиационному синдрому. Эти авторы приходят к заключению, что желудочно-кишечный радиационный синдром является следствием гибели эпителиальных клеток ЖКТ и что механизм, задействованный в гибели клеток, не зависит от апоптоза, но регулируется p53.

(128) Из других разделов патофизиологии желудочно-кишечного тракта хорошо известно, что генетические манипуляции или фармакологические вмешательства, сохраняющие микроциркуляцию кишечника после повреждения, оказывают защитное действие на эпителий и слизистую оболочку кишечника. С другой стороны, хотя апоптоз эндотелиальных клеток наблюдается при многих воспалительных заболеваниях и иммунных нарушениях, существуют лишь ограниченные экспериментальные данные, позволяющие предположить, что он

играет критическую роль в патогенезе этих заболеваний (Winn and Harlan, 2005). Возможно, радиационно-индуцированный апоптоз эндотелиальных клеток может указывать на состояние дисфункции кишечной микроциркуляторной системы, что, в свою очередь, может влиять на радиочувствительность и/или на способность к репарации эпителия крипт. Выяснение причин различий между результатами, полученными Schuller (Schuller et al., 2006, 2007), соответствующими давно признанной роли эпителиальных клеток в развитии желудочно-кишечного радиационного синдрома, и теми, которые были описаны Paris et al., (2001), представляющими собой новую парадигму, имеет большое значение, поскольку в механизме кишечного лучевого поражения заложены возможности его профилактики и снижения в случаях терапевтического или незапланированного облучения.

### 2.2.4. Повреждения желудочно-кишечного тракта после тотального облучения тела

(129) В большинстве сценариев тотального облучения тела повреждение желудочно-кишечного тракта – одна из двух основных детерминант выживания (равно как и повреждение кроветворной/иммунной системы). Желудочно-кишечный тракт играет значительную роль в ответе на общее облучение в нескольких отношениях. Во-первых, он отвечает за продромальные эффекты, которые наблюдаются при низких дозах (1 Гр). Во-вторых, желудочно-кишечный синдром у людей развивается после облучения в дозах выше 6 Гр. Это связано с обширным разрушением слизистой оболочки, тяжелой секреторной диареей, потерей жидкостей и электролитов. В-третьих, и это, возможно, самое значительное, повреждение желудочно-кишечного тракта играет существенную роль в патофизиологии ответа на дозы облучения в «костномозговом» диапазоне (у людей 2–10 Гр). В то время как дозы до 6 Гр не приводят к полному развитию желудочно-кишечного радиационного синдрома, нарушение барьера, т. е. слизистой оболочки, превращает кишечник в большой провоспалительный орган, который выделяет цитокины и другие медиаторы воспаления непосредственно в кровоток. Кроме того, попадание бактерий из просвета кишечника в системную циркуляцию крови является обычным явлением, и сепсис, вызванный кишечными микроорганизмами (обычно кишечными бактериями), является частой причиной смерти в диапазоне «костномозговых» доз.

(130) Продромальные симптомы, которые наблюдаются при тотальном облучении тела, включают тошноту, рвоту и диарею. Время начала, продолжительность и тяжесть продромальных симптомов связаны непосредственно с дозой облучения, поэтому их предложили использовать в качестве довольно надежных индикаторов полученной дозы в клинике. Тем не менее, время появления продромальных симптомов должно использоваться с осторожностью при оценке дозы, полученной отдельным пациентом (Demidenko et al., 2009). Точный механизм радиационно-индуцированной рвоты не был полностью выяснен, но исследования на различных моделях животных указывают на то, что проис-

ходит активирование «рвотного центра» в области Пострема* около четвертого желудочка мозга посредством сочетания гуморальных и нервных стимулов. Продромальная диарея связана с изменениями в опорожнении желудка и моторикой кишечника, в патогенезе которой также, по-видимому, участвуют нейрогуморальные механизмы.

(131) Выживание крайне маловероятно при полностью развившемся желудочно-кишечном радиационном синдроме. Желудочно-кишечный радиационный синдром развивается у людей после доз свыше 6 Гр, и смерть обычно наступает до 10-го дня, в основном приблизительно через 5–7 дней после облучения. Деструктивные изменения кишечного эпителиального слоя приводят к повреждению барьера, который в норме отделяет содержимое просвета кишечника от желудочно-кишечной ткани, что вызывает тяжелую секреторную диарею, обезвоживание, дисбаланс электролитов. Потеря жидкостей и электролитов происходит также в результате комплекса изменений процессов транспорта в клетках, нейрогенных механизмов, выработки пептидных гормонов и других медиаторов, воздействия желчи и секретов поджелудочной железы, нарушения висцерального кровотока. Хотя бактериемия действительно имеет место, но развивается она не часто. Трансфузионная терапия и введение электролитов могут отсрочить смерть, однако применение антибиотиков не обеспечивает снижение смертности от классического желудочно-кишечного радиационного синдрома.

(132) Хотя облучение кишечника необходимо и достаточно для индуцирования желудочно-кишечного радиационного синдрома (Quastler et al., 1951), а хирургическое удаление облученного кишечника может препятствовать развитию синдрома (Osborne, 1956), точно установлено, что на смертность при радиационном повреждении кишечника в большой степени влияют лучевые поражения других органных систем (например, кроветворной системы) (Terry and Travis, 1989). При этом важно иметь в виду, что ссылка на «желудочно-кишечный радиационный синдром» и «гемопоэтический радиационный синдром» просто указывает на то, что радиационные повреждения в этих органных системах преобладают клинически, а патофизиологические проявления в большой степени зависят от взаимодействия между множеством типов клеток и разных органосистем в организме. Это определяет центральную роль желудочно-кишечного тракта при облучении в диапазоне «гемопоэтических» доз. Роль радиационного повреждения желудочно-кишечного тракта с точки зрения развития радиационно-индуцированного мультиорганного дисфункционального синдрома (MODS) установлена (Monti et al., 2005).

(133) В литературе также имеется информация о заболеваемости и смертности в когортах лиц, переживших атомную бомбардировку (Shimizu et al., 1999; Preston et al., 2003; Yamada et al., 2004). Хотя форма кривой дозового ответа вызывает вопросы (Stewart, 1997), единственным существенным отличием в отно-

---

* Область Пострема представляет собой маленький бугорок у нижнезадней границы четвертого желудочка, в котором находятся специализированные эпендимные клетки, ответственные за детекцию токсинов в крови (примеч. ред.).

шении желудочно-кишечной патологии являлось более высокое преобладание у лиц, переживших атомную бомбардировку, гепатита B, гепатита C и цирроза печени. Интересно отметить, что имеются косвенные данные, поддерживающие мнение о радиационно-индуцированной реактивации вируса гепатита (Kim et al., 2007) и о том, что механизм реактивации может включать выделение ИЛ-6 из облученных эндотелиальных клеток (Chou et al., 2007). Эти данные могут, очевидно, объяснить более высокую, чем можно было ожидать, распространенность гепатита и цирроза среди лиц, переживших атомную бомбардировку.

## 2.2.5. Внутреннее облучение

(134) Внутреннее облучение желудочно-кишечного тракта происходит, когда радионуклиды поступают с пищей, вдыхаются, а затем выдыхаются из легких в пищеварительный тракт, или в ситуациях, когда происходит экскреция радионуклидов в кишечник. Наоборот, когда при лечении рака радионуклиды вводятся интраперитонеально, может быть облучена серозная оболочка органов пищеварительного тракта. Обширный отчет об эффектах внутреннего облучения содержится в Публикации 100 МКРЗ (ICRP, 2006).

(135) Степень абсорбции, место поглощения, секреция и задержка радионуклидов зависят от химических свойств элемента и его конкретной химической формы. Поглощение большинства элементов происходит преимущественно в тонком кишечнике. В экспериментах на крысах и собаках (показатель $LD_{50/10}$) $LD_{50}$ для поступления бета-излучателей $^{106}$Ru/$^{106}$Rh (в среднем 1,4 мегавольт бета) или $^{147}$Pm (в среднем 0,06 мегавольт бета) примерно составила 35 Гр, что оценивалось как доза на клетки крипт. Доза на эпителий ворсинок может быть в 3–4 раза выше. Доза на эпителий крипт сопоставима с $LD_{50/7}$ после внешнего облучения (11–15 Гр), если принимается в расчет уменьшение эффекта при более низких мощностях доз.

(136) Имеется ряд публикаций, описывающих острое поражение слизистой оболочки кишечника у людей после поступления радионуклидов в организм. Из 22 человек с обширным внутренним облучением $^{137}$CsCl (>3,1 МБк) в результате аварийной ситуации в Гайане, Бразилия, у восьми человек наблюдались тошнота, рвота и водянистая диарея в продромальном периоде. Накопленные в течение двух недель у этих людей дозы, оцененные цитогенетически, были в диапазоне 3–7 Гр. У четырех человек, которые получили дозы от 4 до 6 Гр и которые умерли от радиационных поражений, при вскрытии было выявлено кишечное кровотечение (Brandao-Mello et al., 1991). Применение бета-излучателей путем введения радионуклидов в брюшную полость при радиотерапии рака связано с развитием лучевой болезни от легкой до умеренной степени и с нейтропенией при использовании доз в диапазоне 50–70 Гр (UNSCEAR, 1982). Доза облучения слизистой кишечника в каждой ситуации меняется в зависимости от энергии бета-излучателя, а также от наличия полостей, образовавшихся вследствие перитонеальной адгезии, и других локальных факторов.

(137) Информация о внутреннем облучении печени у людей была получена при наблюдении за пациентами, которые получили внутриартериальные инъек-

ции радионуклидов, таких как $^{32}P$ или $^{90}Y$, по поводу злокачественных заболеваний печени, инъекции $^{224}Ra$ по поводу анкилозирующего спондилита или туберкулеза, или при проведении ангиографии с использованием торотраста. Хотя у некоторых из этих пациентов развились доброкачественные заболевания печени, трудно делать выводы относительно зависимости «доза-эффект» и специфичности эффекта.

### 2.2.6. Резюме

(138) Опухоли, по поводу которых применялась радиотерапия с вовлечением в область облучения желудочно-кишечного тракта, довольно многочисленны. Следовательно, раннее проявление радиационного повреждения в этих органах является главным фактором ограничения дозы, имеющим большое клиническое значение. Кроме того, поскольку прогноз выживания пациентов с опухолями в брюшной полости и в области головы, живота или шеи в общем довольно благоприятен, отсроченное повреждение ЖКТ, преимущественно в виде пострадиационного фиброза, препятствует неосложненному излечению рака в экспоненциально растущей группе лиц с длительным периодом выживания после раковых заболеваний. Наконец, в связи с высокой радиочувствительностью эпителиального барьера и угрозой бактериального сепсиса, являющихся причинами смерти после облучения, кишечник рассматривается в качестве критического органа при общем облучении тела, а также в ситуациях комбинированного воздействия. Это вызвало всплеск интереса к желудочно-кишечному радиационному ответу, поскольку он характерен для сценариев радиационного терроризма или радиационных аварий.

## 2.3. Репродуктивная система

### 2.3.1. Анатомические особенности и пролиферативная организация

(139) Мужская половая система состоит из трех групп органов: гонады (яички); органы накопления спермы и органы эякуляции (эпидидимис, семявыносящий канал, семяизвергающий канал); семенные пузырьки, предстательная железа и половой член. Яички состоят из двух структурно различных, но функционально связанных компартментов: семенных канальцев и внутриканальцевого пространства. Во внутриканальцевом пространстве располагаются сосудистая система, лимфатические протоки и вырабатывающие тестостерон клетки Лейдига. Семенные канальцы, которых насчитывается приблизительно 500 в каждом яичке, представляют собой извитые петли, которые сходятся и обеспечивают ток сперматозоидов в семенную сеть. Канальцы выстланы сперматогенным эпителием, состоящим из различных типов мужских половых клеток (сперматогенные клетки) и единственного типа поддерживающих клеток, клеток Сертоли. Сперматогенез представляет собой сложный процесс, посредством которого диплоидные сперматогонии проходят процесс пролиферации и диффе-

ренцируются в зрелые гаплоидные сперматозоиды. Этот строго скоординированный процесс, продолжающийся около 74 дней у человека, может быть разделен на три фазы (митотическая пролиферация сперматогониальных стволовых клеток до первичных сперматоцитов; мейотическое созревание сперматоцитов до округлых сперматид; дифференцировка сперматид до зрелых сперматозоидов) и известен как сперматогенез (рис. 2.2).

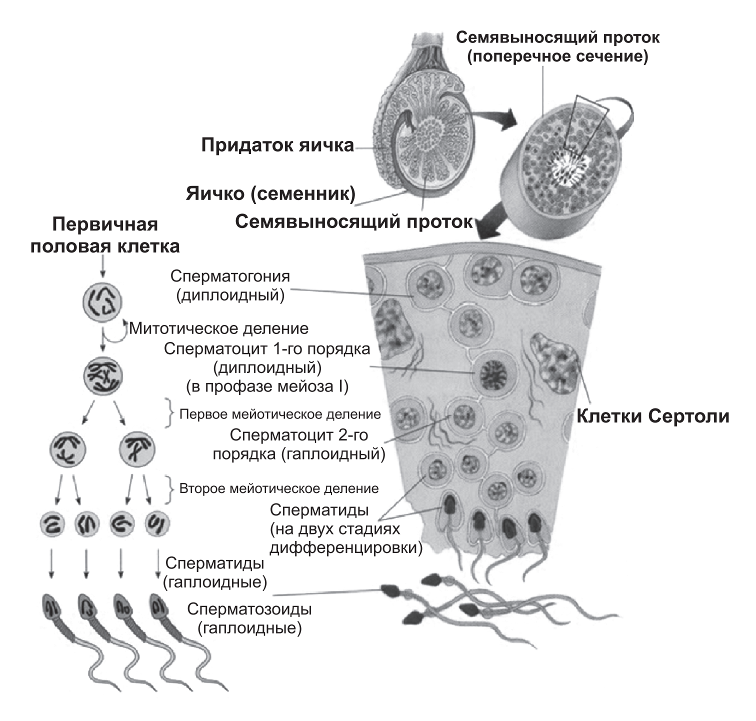



Рис. 2.2. Схематическое изображение сперматогенеза человека
http://iceteazegeg.files.wordpress/com/2009/02/spermatogenesis.jpg

(140) Женская половая система выполняет функции деторождения, кормления грудью, а также выработку половых клеток и синтез гормонов. Женская половая система состоит из яичников, маточных труб, матки, влагалища, наружных половых органов и молочных желез. Формирование яйцеклетки, а также выработка половых гормонов происходит в яичниках. Овариальный цикл у половозрелых индивидов включает рост фолликулов, овуляцию и формирование желтого тела (рис. 2.3). Маточные трубы захватывают яйцеклетку во время овуляции и гарантируют ее прохождение в полость матки. Развитие эмбриона и плода происходит в матке. Стенки маточных труб и матки состоят из трех слоев: слизистой, выстланной однослойным столбчатым эпителием, мышечной и серозной оболочек. Слизистая влагалища выстлана многослойным неороговевающим эпителием. Строение молочных желез изменяется в зависимости от возраста и фазы менструального цикла.

**ООГЕНЕЗ**

Рис. 2.3. Схематическое изображение оогенеза человека
http://science.tjc.edu/images/reproduction/oogenesis.jpg

(141) Лучевая терапия может повредить ткани гонад во всех возрастах и привести к длительному или постоянному бесплодию у мужчин и женщин (Rowley et al., 1974; Wallace et al., 1989a, 1989b). Были изучены эффекты хронического воздействия излучения на репродуктивную и сексуальную функции у радиологов, рабочих атомных предприятий, населения, подвергшегося облучению в результате радиационных аварий, и пациентов, получающих лучевую терапию. Одним из наиболее часто встречающихся и в психологическом отношении травматических поздних осложнений после лучевой терапии рака является бесплодие.

### 2.3.2. Радиационно-индуцированное повреждение яичек

(142) Эпителий яичек очень чувствителен к облучению. Степень и длительность индуцированного лучевой терапией повреждения яичек зависят от поля облучения, кумулятивной дозы и режима фракционирования дозы (Speiser et al., 1973; Rowley et al., 1974; Clifton and Bremner, 1983; Centola et al., 1994). Единственный известный пример детальной оценки радиочувствительности сперматогенеза у человека представлен на рис. 2.4.

(143) Для сперматогенеза не характерно проявление обратного эффекта фракционирования, в соответствии с которым малые фракции дозы являются более повреждающими, чем кумулятивная однократная доза (Lushbaugh and Ricks, 1972). Считают, что это связано с развитием стволовых клеток в стадии повышенной радиочувствительности. Терапевтическое облучение брюшной и паховой областей после односторонней орхиэктомии вызывает транзиторную олигоозоспермию и даже азооспермию при дозах 0,1–0,35 Гр на сохранившееся яичко. Восстановление сперматогенеза наблюдается через 2–3 года, причем время восстановления возрастает с увеличением кумулятивных доз (Herrmann, 1997). Низкие дозы порядка 0,1–1,2 Гр повреждают пролиферирующие сперматогонии и нарушают морфологию клетки, что приводит к олигозооспермии (Centola et al., 1994). Полное восстановление сперматогенеза наблюдалось через 9–18 месяцев после однократной дозы в 1 Гр, через 30 месяцев после доз 2–3 Гр и через 5 лет и более после 4 Гр (Speiser et al., 1973; Centola et al., 1994).

(144) Клетки Лейдига более устойчивы к повреждению при лучевой терапии, чем герминативный эпителий. Чувствительность к радиационно-индуцированному повреждению клеток Лейдига, вероятно, инверсно связана с возрастом или половым созреванием; более значительное повреждение имеет место после малых доз у мальчиков в препубертатном возрасте. Прогрессирование может наблюдаться в течение полового созревания с нормальным развитием вторичных половых признаков и сохранением потенции, несмотря на тяжелое нарушение сперматогенеза и бесплодие.

Тестикулярное облучение фракционированными дозами свыше 20 Гр ассоциируется с дисфункцией клеток Лейдига у мальчиков препубертатного возраста, в то время как у зрелых мужчин функция клеток Лейдига обычно сохраняется при фракционированной дозе до 30 Гр (Castillo et al., 1990; Shalet et al., 1989). У мальчиков в препубертатном возрасте, получавших облучение всего тела во время подготовки к трансплантации костного мозга в связи с гематологическими злокачественными новообразованиями, развивались нормальные вторичные половые признаки. Однако, несмотря на клинические признаки интактной функции клеток Лейдига и нормальные уровни тестостерона, уровни ЛГ (лютеинизирующий гормон) были повышенными у большинства индивидов, что указывало на умеренную дисфункцию клеток Лейдига (Sarafoglou et al., 1997). Клиническое обследование пациентов, у которых развилась азооспермия после цитотоксической терапии рака, показало заметное уменьшение объемов яичек (<12 мл). Отсутствие сперматогониальных стволовых клеток в тестикулярных биоптатах после облучения предполагает полную абляцию сперматогенного

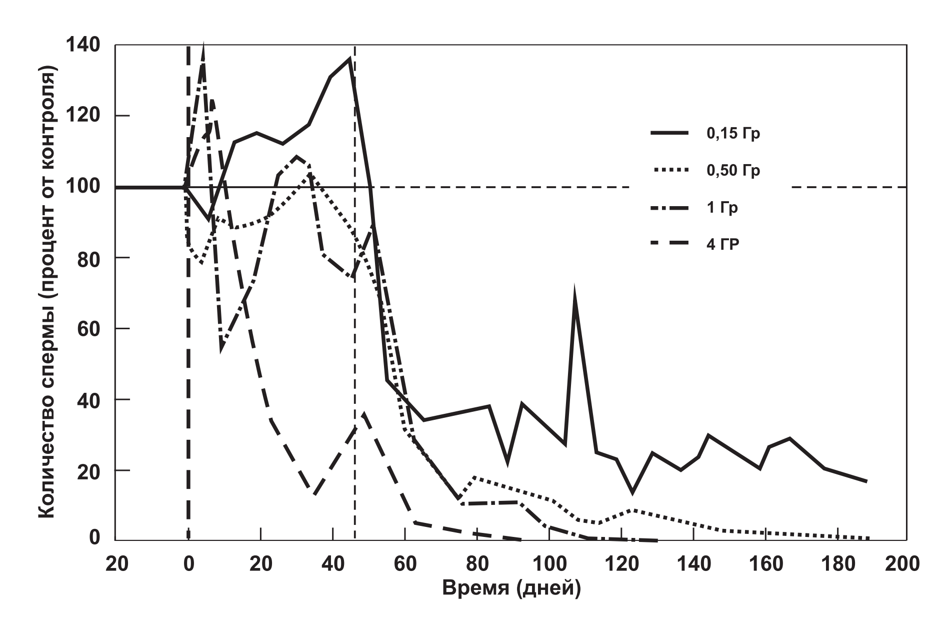



Рис. 2.4. Динамика изменения числа сперматозоидов у здоровых мужчин после высокоинтенсивного облучения яичек различными дозами 190 кВ рентгеновского излучения (Heller, 1967; ICRP, 1984)

эпителия и развитие необратимого бесплодия. Эндокринная коррекция с целью усиления восстановления сперматогенеза может быть успешной у больных с нетяжелым тестикулярным повреждением при условии сохранности сперматогониальных стволовых клеток.

(145) Механизмы индуцированного лучевой терапией повреждения яичек изучались во многих исследованиях на животных (Bianchi, 1983; Meistrich, 1993). Облученные яички показали значительную способность к восстановлению. Динамика и степень восстановления зависят от дозы облучения и пула выживших стволовых сперматогониальных клеток в соответствующей поддерживающей среде. В экспериментах на крысах было доказано, что некоторые половые клетки могут пережить цитотоксическую терапию, включая облучение, и что азооспермия является следствием неспособности имеющихся сперматогониев пролиферировать и дифференцироваться. Супрессия гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси с использованием агонистов или антагонистов GnRH (гонадотропин-рилизинг гормон) потенциально облегчает восстановление сперматогенеза, снижая интратестикулярные концентрации тестостерона (Meistrich, 1998). Однако применение этого подхода у людей оказалось неэффективным (Thomson et al., 2002).

(146) Данные ряда исследований на животных свидетельствуют, что радиочувствительность мужских гамет зависит от пролиферативной активности и уровня дифференцировки во время их облучения, при этом пролиферирующие сперматогонии являются наиболее радиочувствительными (Нефедов и др., 2000).

Однако гонады восприимчивы к лучевой терапии во всех возрастах. Детальные исследования на мартышках, профиль тестикулярного развития которых схож с таковым у мужчин, выявили значительное развитие/созревание стволовых сперматогониев Сертоли и клеток Лейдига во время относительно «спокойной» препубертатной стадии. Этим объясняется уязвимость яичек в препубертатном периоде (Kelnar et al., 2002).

### 2.3.3. Радиационно-индуцированные повреждения женской репродуктивной системы

(147) Для нормального функционирования яичников необходимо критическое число примордиальных фолликулов, находящихся в соответствующей эндокринной среде. В яичнике человека при рождении содержится фиксированный пул ооцитов, в котором начинается атретический процесс, достигающий кульминации в виде менопаузы приблизительно в возрасте около 50 лет. Излучение может вызвать повреждение яичника и ускорить истощение ооцитов, которое ведет к потере способности продуцировать гормоны и преждевременной менопаузе (Thomson et al., 2002). Яичники могут быть повреждены после облучения всего тела, брюшной или тазовой областей; степень их повреждения связана с дозой облучения, графиком фракционирования и возрастом пациента на момент терапии. Человеческий ооцит очень чувствителен к излучению; расчетное значение $LD_{50}$ ниже 2 Гр (Wallace et al., 1989ab, 2003). Число примордиальных фолликулов на момент лечения (пропорционально возрасту) вместе с дозой на яичники определяет «окно фертильности» и влияет на возраст наступления преждевременной недостаточности яичника. Согласно опубликованным данным, нарушение функции яичников регистрировалось у 90% пациентов в течение длительного срока после общего облучения тела (10–15,75 Гр, ~2 Гр на фракцию) и у 97% женщин после фракционированного общего облучения брюшной полости (20–30 Гр, фракциями в 1–2 Гр) в детстве (Wallace et al., 1989a). Чем моложе был ребенок во время лучевой терапии, тем больше пул ооцитов и тем позже наступает преждевременная менопауза. В настоящее время можно предсказать размер резерва примордиальных фолликулов после дозы лучевой терапии в любом возрасте при использовании модели Faddy – Gosden для естественной убыли ооцитов (Faddy et al., 1992). Это поможет клиницистам использовать точную информацию при консультировании женщин по поводу состояния репродуктивной функции после прохождения лучевой терапии (Wallace et al., 2005).

(148) У некоторых женщин функция яичников может быть сохранена, если доза на один или оба яичника относительно безопасная, например, при спинном или боковом облучении. Однако даже если женщина в состоянии забеременеть, такая беременность будет сопряжена с рисками. Матка находится под значительным риском повреждения после брюшного, тазового или тотального облучения в зависимости от дозы и возраста (Critchley and Wallace, 2005). Функция матки может быть нарушена фракционированными дозами облучения в диапазоне 14–30 Гр вследствие повреждения сосудистой сети и упругости

мускулатуры (Bath et al., 1999; Critchley et al., 1992). Имеются публикации, в которых даже более низкие дозы облучения вызывали нарушения роста и кровоснабжения (Critchley and Wallace, 2005). В настоящее время установлено, что облучение матки в детстве увеличивает риск возникновения неспособности к деторождению, спонтанных выкидышей и задержки внутриутробного развития (Chiarelli et al., 2000; Green et al., 2002; Hawkins and Smith, 1989). Усилия по нормализации функции матки имели незначительный успех. У молодых совершеннолетних женщин физиологическая заместительная терапия половыми стероидными гормонами улучшает функцию матки (кровоток и толщина эндометрия), что позволяет этим женщинам воспользоваться вспомогательными репродуктивными технологиями. Акушерам, знающим о потенциальных проблемах, следует консультировать пациентов соответствующим образом и оказывать им помощь, необходимую в случаях беременности, связанной с высоким риском.

(149) Исследования на экспериментальных животных показали широкий диапазон радиочувствительности ооцитов у разных видов (Bianchi, 1983). Ооциты после облучения погибают посредством апоптоза (Hanoux et al., 2007) и элиминируются посредством фагоцитоза в течение нескольких дней. На ранних стадиях развития ооциты более радиочувствительны, чем на поздних стадиях. Популяция ооцитов уменьшается с возрастом, и это является причиной того, что у женщин старшего возраста бесплодие развивается при облучении в более низких дозах. Снижение уровня повреждения наблюдается у мышей после фракционированного или длительного облучения в сравнении с острыми однократными дозами, однако обратный эффект наблюдается у обезьян. У человека нет никаких признаков восстановления при протрагировании дозы.

### 2.3.4. Внутреннее облучение

(150) Даже однократные поступления $^{137}$Cs, $^{131}$I, $^{90}$Sr, $^{238}$Pu $^{239}$Pu, $^{241}$Am и оксида трития могут оказывать длительное ингибирующее действие на гонады. Хроническое облучение самок крыс $^{90}$Sr (доза на яичник ~100 сГр) приводит к снижению числа развивающихся и примордиальных фолликулов в яичниках и более длительному менструальному циклу. У самцов (максимальные дозы на яички 0,7–0,8 Гр) наблюдается снижение числа сперматоцитов, сперматид и сперматозоидов. Часто наблюдались сморщенные и пустые канальцы, содержащие ядра клеток Сертоли и изолированные клетки герминтативного эпителия (Шведов и Аклеев, 2001). Воздействие радионуклидов на репродуктивную функцию носит комплексный характер, т. к. оно связано как с непосредственным облучением гонад, так и с воздействием на гипофиз и эндокринные железы (Дедов и Норец, 1981; Лягинская, 2004).

### 2.3.5. Резюме

(151) На определенных стадиях развития клеток в сперматогенезе они очень чувствительны к облучению, что приводит к временному бесплодию после облучения в дозе <1 Гр. Однако репродуктивная функция может восстанавливаться

благодаря выжившим стволовым клеткам даже после облучения в дозах >4 Гр. Эндокринная регуляторная функция намного более резистентна и нарушается только после облучения в высоких терапевтических дозах. Ооцит человека очень чувствителен к радиационно-индуцированному апоптозу; оцененное значение $LD_{50}$ составляет менее 2 Гр. Высокая радиочувствительность ооцитов является причиной радиационно-индуцированного бесплодия, которое чаще встречается у пожилых женщин в связи с уменьшающейся с возрастом популяцией ооцитов. Кроме того, после высоких терапевтических доз облучения функция матки может быть нарушена, что может оказать неблагоприятное воздействие на течение беременности.

## 2.4. Кожа

### 2.4.1. Анатомические особенности и пролиферативная организация

(152) Кожа – один из основных органов тела человека (рис. 2.5). У нормального человека, весящего 70 кг, она покрывает поверхность тела площадью примерно в 2 $м^2$ и весит 2,1 кг, что составляет 3% от всей массы тела. Она обладает чрезвычайно сложной структурой, поскольку должна выполнять многие жизненно важные функции. Важнейшей функцией кожи является обеспечение физического барьера для защиты органов от воздействия внешней среды, контроль уровня жидкости и электролитов в различных климатических условиях. Кожа также играет важную роль в терморегуляции. Охлаждение может быть достигнуто распространением тепла через поверхностные кровеносные сосуды или испарением жидкости, выделившейся на поверхность кожи специальными структурами. Слой подкожного жира действует как изолятор для удержания тепла. У кожи имеются важные сенсорные функции, она контролирует внешнюю среду, что помогает в реализации физических и химических взаимодействий. Недавно установлена ее роль в иммунных реакциях организма.

(153) Кожа состоит из ряда слоев, которые могут быть примерно сгруппированы в две структуры. Наиболее поверхностно лежащие слои носят общее название эпидермиса, который развивается из эмбриональной эктодермы. Более глубокий слой, дерма, развивается из эмбриональной мезенхимы. Дерма инфильтрована специальными структурами, сформированными складками эпидермиса, которые носят название «придатки кожи». Важные особенности структуры кожи были описаны в другой публикации (ICRP, 1991) и обобщены ниже: 1) Эпидермис состоит из жизнеспособных и нежизнеспособных клеточных слоев. Наружный слой мертвых клеток, ороговевший слой, составляет 25% всей толщины эпидермиса. 2) В жизнеспособном эпидермисе стволовые клетки ограничены базальным слоем, хотя деление клеток происходит в супрабазальных клетках. 3) Более 50% базальных клеток находятся на глубине >200 мкм и размещаются в стволах волосяных фолликулов на различной глубине внутри дермы. 4) Глубина базального слоя в межфолликулярном эпидермисе изменяется значительно, но в большинстве локализаций в организме она составляет

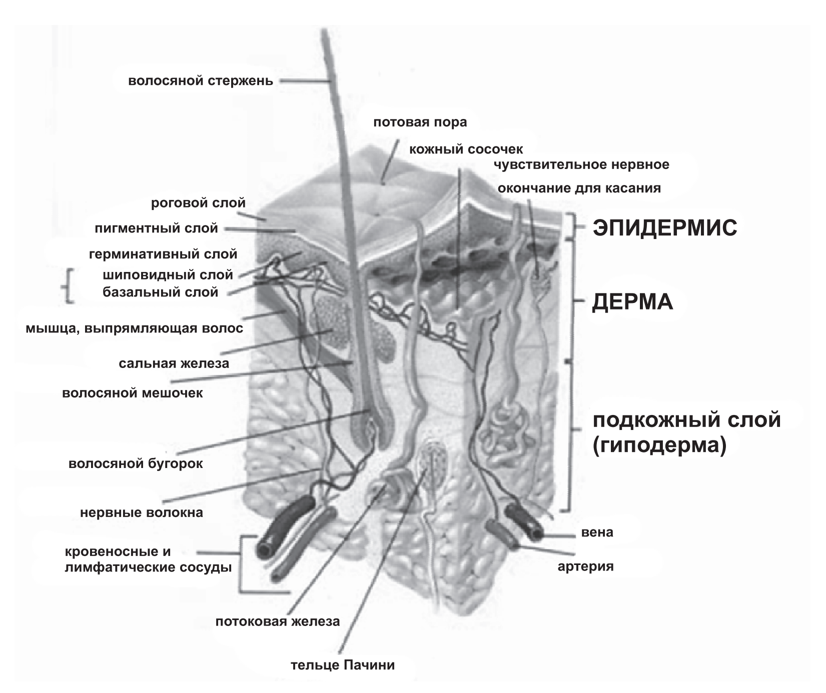



Рис. 2.5. Схематическое изображение человеческой кожи (http:/www.web.books.com/eLibrary/Medicine/PhysioloГр/Skin/skin01/jpg)

20–100 мкм. Эпидермис кончиков пальцев рук более толстый, глубина базального слоя >160 мкм. 5) Продукты кератиноцитов, такие как ETAF (эпидермально-клеточный тимоцит-активирующий фактор) и клетки Лангерганса, которые обрабатывают антигены, делают кожу важным компонентом иммунной системы. 6) Дерма на 75% сухой массы состоит из коллагена. Коллаген располагается в виде пучков, пересекающихся под наклоном к поверхности кожи, что придает коже ее уникальные механические свойства. 7) Толщина дермы меняется в зависимости от местонахождения в теле, но обычно находится в диапазоне 1,0–3,0 мм; она приблизительно в 10 раз толще эпидермиса в определенном месте. 8) Верхняя сосочковая дерма очень хорошо васкуляризирована. Приблизительно 90% кровотока связано с температурной регуляцией. 9) У человека кровоснабжение кожи осуществляется преимущественно через сегментарные кожно-мышечные артерии, которые снабжают относительно небольшие участки кожи.

## 2.4.2. Кожные реакции на облучение

(154) Облучение кожи может привести к развитию нескольких волн эритемы (покраснение) кожи. Ранняя реакция (ранняя кратковременная эритема) наблюдается через несколько часов после облучения в дозах >2 Гр, если облученный участок относительно большой. Она связана с изменениями сосудистой прони-

цаемости. Основная эритематозная реакция, которая начинается приблизительно через 10 дней, развивается как следствие воспаления, вызванного гибелью базальных клеток эпителия. Поздняя волна эритемы также может наблюдаться, причем начало ее отмечается приблизительно через 8–10 недель после облучения. Она имеет синеватый оттенок и является признаком ишемии кожи.

(155) Реакция эпидермиса на облучение описана наиболее детально по сравнению с реакциями других тканей (Potten, 1985; ICRP, 1992). Наибольшему риску подвергаются базальные клетки эпидермиса; они постепенно гибнут после облучения, что приводит к развитию эпидермальной гипоплазии в течение 3–5 недель после облучения. Тяжесть клинических нарушений, связанных с эпидермальной гипоплазией, зависит от величины дозы облучения. Тяжелая гипоплазия идентифицируется как влажная десквамация. Шелушение кожи приблизительно на 4–6-й неделе после однократного облучения от начала фракционированного облучения является типичным проявлением влажной десквамации. Латентный период зависит от продолжительности клеточного цикла эпидермиса у отдельного пациента, который обычно длится 4–6 недель.

(156) Так же, как облучение вызывает гипоплазию в эпидермисе, оно подавляет пролиферацию матричных клеток в основании растущих волос. Процесс может быть преходящим и приводить к истончению волос, облысению или эпиляции с последующим возобновлением роста волос. Потеря волос, однако, может быть необратимой. Подобно эпидермальной гипоплазии, эта реакция отмечается в течение нескольких недель после облучения.

(157) В случаях облучения в высоких дозах заживление раны после влажной десквамации, которое зависит от пролиферации клеток и миграции жизнеспособных клеток, развивается очень медленно. В этих случаях может происходить прогрессирующая потеря кожной ткани, которая называется вторичным изъязвлением. Если присоединится инфекция, область такого изъязвления может расшириться. Вторичные радиационно-индуцированные язвы заживают медленно, приблизительно в течение 6–10 недель после облучения или еще дольше в результате процесса уменьшения поля изъязвления и образования фиброзной ткани (рубцевание), как при ожоге или иссечении кожи. Облучение может также нарушать нормальные механизмы заживления раны, которые осуществляются после хирургического вмешательства. Сосудистые изменения, влияние на фибробласты и изменение уровней регуляторных факторов роста могут приводить к изменениям заживления раны, независимо от того, когда применяется облучение – до или после операции. Хирургические факторы, такие как длина разреза, а также параметры облучения, включая дозу и фракционирование, являются важными параметрами для всей стратегии лечения (Tibbs, 1997; Dormand et al., 2005; Devalia and Mansfield, 2008). Описаны примеры влияния облучения на заживление раны при однократном облучении в дозе свыше 8 Гр или ее изоэффективной фракционированной дозы в течение месяца до или после операции.

(158) В случае, если тяжелых и устойчивых ранних пострадиационных изменений удается избежать, может развиться ряд поздних эффектов. Поздняя фаза эритемы определяется по четкой темной или лиловой ишемии. Она была хорошо изучена на экспериментальных моделях (с использованием кожи сви-

ней, которая максимально приближена к коже человека) после применения однократных или фракционированных доз (Archambeau et al., 1985; Hopewell and Van den Aardweg, 1988). Латентный период для развития некроза составляет 9–16 недель (Archambeau et al., 1968; Hopewell and Van den Aardweg, 1988; Barabanova and Osanov, 1990). При фракционированном облучении наблюдаются аналогичные эффекты, которые приводят к более высоким кумулятивным дозовым нагрузкам на кожу человека. Если определенные диагностические процедуры, от которых пациенты получают умеренные дозы, повторяются, или проводится несколько подобных процедур (ICRP, 2000), возникают потенциальные проблемы. При ранних реакциях кожи (эритема и десквамация) многие исследования чувствительности к фракционированию как у грызунов, так и у людей показывают, что отношение α/β приблизительно равно 10 Гр (Joiner and Bentzen, 2009; Bentzen and Joiner, 2009), курсы продолжаются несколько недель. При использовании более кратковременных курсов, при которых можно избежать эффектов, связанных с неполнотой репарации и репопуляции, эта величина была ниже, приблизительно 4 Гр (Hopewell et all., 2003).

(159) Отдаленные кожные эффекты появляются через 26 недель после облучения и характеризуются истончением кожи, телеангиэктазиями и вероятным развитием отдаленного некроза. Истончение кожи было хорошо изучено на коже свиньи (Hopewell et al., 1979, 1989). Клинически оно определяется как подкожная индурация (Gauwerky and Langheim, 1978) и иногда ошибочно описывается как подкожный фиброз. Телеангиэктазии – неоднократно описанное позднее изменение в коже человека после лучевой терапии, которое редко наблюдается до 52-й недели после облучения. Затем частота и тяжесть эффекта увеличиваются на протяжении, по крайней мере, 10 лет после облучения. Частота развития телеангиэктазий зависит от дозы (Turesson and Notter, 1984). Развитию отдаленного некроза в любое время могут способствовать травма или другие факторы.

(160) Обобщенная информация о приблизительных пороговых дозах и времени начала кожной реакции на воздействие ионизирующего излучения приводится в табл. 2.2. Следует отметить, что изменений кожи можно в значительной степени избежать при проведении современной лучевой терапии, используя проникающие пучки излучений, обеспечивая в коже формирование умеренной дозы.

### 2.4.3. Зависимость «доза-эффект» и пороговые дозы

(161) В лучевой терапии давно существует общепринятая практика снижения кумулятивной дозы на кожу по мере увеличения площади воздействия облучения (ICRP, 1991). На основе клинического опыта лечения ортовольтажной рентгенотерапией несколько авторов (Ellis, 1942; Paterson, 1948) предложили безопасные толерантные дозы для кожи человека. Предложенные дозы были во многом сопоставимыми, но биологическая сущность термина «клиническая толерантность» не была четко определена. Ellis (1942) предложил некоторые общие руководящие принципы: малые поля повышают толерантность к влажной

десквамации, которая ассоциируется с быстрым заживлением, тогда как поля больших размеров повышали только переносимость доз, вызывавших сухую десквамацию (влажная десквамация, как сообщалось, была недопустима при большом поле облучения).

Таблица 2.2. Приблизительные пороговые однократные дозы и время начала реакции человеческой кожи на ионизирующее излучение при проведении флюороскопических обследований (ICRP, 2000; на основе данных в Wagner and Archer, 1998) со ссылкой на Hopewell (1986). Считается, что эти пороговые дозы близки к дозам $ED_1$.

| Эффект | Приблизительная пороговая доза (Гр) | Время начала развития эффекта |
|---|---|---|
| Ранняя транзиторная эритема | 2 | 2–24 часа |
| Основная эритематозная реакция | 6 | ≈1,5 недели |
| Временная эпиляция | 3 | ≈3 недели |
| Постоянная эпиляция | 7 | ≈3 недели |
| Сухая десквамация | 14 | ≈4–6 недель |
| Влажная десквамация | 18 | ≈4 недели |
| Вторичное изъязвление | 24 | >6 недель |
| Поздняя эритема | 15 | 8–10 недель |
| Ишемический некроз кожи | 18 | >10 недель |
| Атрофия кожи (1-я фаза) | 10 | >52 недель |
| Телангиэктазия | 10 | >52 недель |
| Некроз кожи (поздняя фаза) | >15? | >52 недель |

Значительная путаница возникла, когда эти клинически определенные «толерантные дозы» были приняты в качестве изоэффективных доз для кожи авторами, предложившими математические модели для оценки взаимозависимости эффектов поля облучения и объема (Von Essen, 1948).

(162) Данные, которые использовались для оценки зависимости «доза-эффект» для отсроченных повреждений кожи у человека, являлись результатом наблюдений за пациентами, получавшими фракционированную лучевую терапию. Оценка частоты клинически значимой отсроченной атрофии в больших областях облучения позволила предположить, что кумулятивная доза, применявшаяся в виде 30 фракций и вызвавшая 50%-ю регистрацию клинически значимого эффекта ($ED_{50}$), составила примерно 69 Гр (Hopewell et al., 1989). Эти фракционированные дозы облучения могут применяться для оценки эквива-

лентных острых однократных доз с использованием линейно-квадратичного уравнения (см. Раздел 1.3.1). Если допустить, что отношение $\alpha/\beta$ равно 3 Гр для отсроченного повреждения кожи, то эквивалентные однократные дозы, рассчитанные на основе этих данных, составят приблизительно 17 Гр для $ED_{50}$ и около 10,5 Гр для дозы ($ED_1$) соответственно. Что касается отдаленных телангиэктазий кожи человека, то $ED_{50}$ для телангиэктазий умеренной степени тяжести через 5 лет составила приблизительно 65 Гр для фракционированного облучения (2 Гр на фракцию при 5 фракциях в неделю) (Turesson and Notter, 1984, 1986), а $ED_1$ приблизительно 40 Гр.

(163) Клинический опыт, основанный на изучении кожи больных, получающих лучевую терапию, свидетельствует, что различия в радиочувствительности зависят от возраста и локализации. Однако различия эти незначительны, например, у больных с состарившейся или обветрившейся кожей в некоторых лечебных центрах дозы обычно снижают до 10%. Никаких признаков влияния пола на радиочувствительность кожи не было отмечено.

(164) В экспериментальных исследованиях на свиньях не было выявлено эффекта размера поля облучения при сравнении ответов на облучение полей размером 4x4 см и 4x16 см (Hopewell and Young, 1982). В экспериментах, имеющих отношение к радиологической защите (Hopewell et al., 1986), круглые участки кожи свиней диаметром от 5 до 40 мм облучались $^{90}Sr/^{90}Y$. Величины $ED_{50}$ для влажной десквамации были получены из кривых зависимости «доза-эффект», описывающих частоту влажной десквамации от дозы, при этом дозы представляли дозу центральной оси на глубине 16 мкм и площади 1,1 мм$^2$. Выяснили, что величины $ED_{50}$ заметно снижались от $\approx$70 Гр для источника с диаметром 5 мм до $\approx$27 Гр для источника с диаметром $\geq$22,5 мм. Щадящий эффект, наблюдаемый при облучении очень небольших объемов, был отнесен на счет миграции клеток из соседних с облучаемым участком областей. Очевидно, что участки диаметром 15 мм являются верхним пределом, при котором миграция клеток из ткани, окружающей облученный участок, оказывает значительное влияние. Для источников с диаметром 22,5 мм и 40 мм не было отмечено никаких изменений $ED_{50}$. Кривые зависимости «доза-эффект» для источников с диаметрами 5, 11 и 15 мм отличались значительно меньшей крутизной по сравнению с кривыми, описывающими два больших источника, что, возможно, указывает на большую неоднородность клеточных популяций, облученных меньшими источниками, и отражает усиление стимула к миграции клеток после облучения в более высоких дозах.

(165) Облучение кожи бета-излучателем значительно более низкой энергии, чем $^{90}Sr/^{90}Y$ [например, $^{170}Tm$ $E_{max}$ (максимум энергии) 0,97 МеВ], могло бы оставить много репродуктивно жизнеспособных базальных клеток в пределах облученного участка ткани (т. е. тех базальных клеток, которые располагаются в каналах волосяных фолликулов). В такой ситуации можно ожидать, что миграция клеток с периферии облученного участка не будет иметь большого значения для определения радиационного ответа этого участка при увеличении размера поля облучения. Обнаружение значительно сниженного эффекта размера поля облучения и более высоких доз на поверхность кожи для $ED_{50}$, $ED_{10}$ и $ED_1$ в коже

свиней после облучения источниками $^{170}Tm$ диаметром 5–19 мм обеспечивает основное доказательство наличия и значения жизнеспособных клоногенных клеток внутри волосяных фолликулов.

(166) Сравнение радиационных ответов кожи на $^{90}Sr/^{90}Y$ и $^{170}Tm$ с ответами на $^{147}Pm$ ($E_{max}$~0,25 МеВ в диапазоне <0,5 мм) не является абсолютно значимым ввиду изменения биологической реакции, индуцируемой бета-излучателями очень низкой энергии. При использовании бета-излучателей низкой энергии, таких как $^{147}Pm$, бета-частицы едва-едва проникают в поверхностный слой кожи и вызывают минимальное покраснение кожи даже в случаях применения таких высоких доз на кожную поверхность, как ~100 Гр.

(167) После очень высоких доз может быть получен уникальный ответ, обозначаемый как «острый эпидермальный некроз», вследствие непосредственной интерфазной гибели постмитотических клеток в надбазальном слое эпидермы. По своему макроскопическому виду этот эффект подобен классической влажной десквамации, индуцированной видами радиации с большой проникающей способностью, но это происходит намного раньше (приблизительно в пределах 10 дней) и продолжается в течение очень короткого времени. Кривые, описывающие эффект дозы для острого эпителиального некроза после воздействия $^{147}Pm$, показали слабый эффект размера поля, но значение этого факта неоднозначно из-за проблем с распознаванием небольших кожных изменений на малых полях облучения. Были опубликованы оценки пороговых доз от нескольких бета-излучателей в связи с острым эпидермальным некрозом у свиней (табл. 5, ICRP, 1991b). Бета-излучения низкой энергии не вызывают каких-либо более тяжелых кожных ответов, которые могут быть индуцированы бета-излучателями высокой энергии (например, $^{90}Y$, $E_{max}$ 2,3 МеВ, расстояние ~9 мм), которая может глубоко проникать в кожу.

(168) При облучении бета-излучателями с промежуточной и высокой энергией атрофия кожи и повреждение глубоких сосудов, включая и телеангиэктазии, являются основными отдаленными эффектами острого облучения. Они становятся очевидными по прошествии месяцев или лет. При атрофии дермы, проявляющейся в виде истончения или индурации кожи, мишенью является глубина приблизительно в 0,3–0,5 мм, а однократная пороговая доза (у свиней) равна приблизительно 10 Гр. Измерения толщины кожи через два года после облучения кожи свиней показали значительное истончение кожи при дозах, которые не вызывали раннюю эпителиальную десквамацию или острое изъязвление при использовании источников диаметром в 2 мм (Hamlet et al., 1986). Однако пороговые дозы для развития атрофии кожи с тяжелым истончением, являющимся косметически недопустимым, еще предстоит определить.

(169) Некроз кожи, который является результатом повреждения глубоких сосудов кожи, наблюдается через 10–15 недель после облучения. Мишенью является глубина в 1 мм, и вследствие этого бета-лучи низкой энергии не вызывают этого эффекта. Некроз кожи наблюдался у некоторых лиц, пострадавших в связи с Чернобыльской аварией, которые получили поглощенные дозы в 2–20 Гр бета-излучения с высокой энергией на глубине 1,5 мм согласно данным (Barabanova and Osanov, 1990). Из приведенной выше информации становится ясно, что

пороговые дозы для конкретных исходов различных видов радиации с различными мощностями должны оцениваться в зависимости от глубины, на которой они фиксируются. Данный аспект и соображения относительно облучения различных участков кожи, таких как руки и ноги, рассмотрены более подробно в Публикации 59 (ICRP, 1991b).

(170) Фактором, оказывающим большое влияние на радиочувствительность кожи, является линейная передача энергии (ЛПЭ) излучения. Относительная биологическая эффективность (ОБЭ) увеличивается с уменьшением энергии нейтронов. Для очень малых доз/фракций ОБЭ оценивалась в диапазоне от 3–4 для высокоэнергетических быстрых нейтронов (42 $МэВ_{d+Be}$ или 62 $МэВ_{p+Be}$) до приблизительно 8 для низкоэнергетических быстрых нейтронов (4 $МэВ_{d+Be}$). Величины ОБЭ в диапазоне 1,5–4,0 применимы для высоких однократных доз >10 Гр (Hopewell et al., 1988; Joiner and Field, 1988).

### 2.4.4. Протрагирование облучения

(171) Зависимость «доза-эффект» как для ранних, так и для отсроченных радиационно-индуцированных повреждений кожи находится под значительным влиянием мощности доз. При остром облучении предельная доза радиации базируется на анализе ответной реакции кожи для предотвращения развития таких явлений, как отдаленные последствия, например, атрофия кожи или телеангиэктазии. Протрагирование дозы в течение 1–3 недель с использованием низких мощностей дозы или множественных фракций дозы приводит к более высоким показателям $ED_1$ и к развитию как ранних, так и поздних радиационно-индуцированных повреждений. Поскольку значительной репопуляции эпителиальными клетками не может произойти за этот период (Turesson and Notter, 1984; Van den Aardweg et al., 1988), щадящий эффект дозы обусловлен главным образом репарацией сублетальных повреждений, индуцированных излучением с низкой ЛПЭ. Способность к репарации сосудистой и соединительной ткани кожи выше, чем у эпидермиса, и, следовательно, ответная реакция дермы будет менее выражена по сравнению с реакцией эпидермиса.

(172) Для поздних радиационных реакций при отношении $\alpha/\beta$, приблизительно равном 3 Гр, имеется значительная неопределенность фактора времени, который может быть связан с репопуляцией клеток. Поэтому не ясно, насколько поздно кожные эффекты могут быть модифицированы посредством протрагирования дозы за пределы того, что известно из результатов наблюдения за пациентами, получающими лучевую терапию. В свете этой неопределенности $ED_1$, приблизительно равное 40 Гр для телеангиэктазии и поздней атрофии, полученное кожей человека после облучения фракциями в 2 Гр, представляется наиболее адекватным для радиационной защиты, если стремиться избежать отдаленных последствий этого типа.

(173) Исследование простого дробления дозы в эксперименте на свиньях с использованием двух равных доз позволило предположить, что полное восстановление эпидермиса завершается при шестинедельном интервале между дозами (Van den Aardweg et al., 1988). Однако при ежедневном (5 раз в неделю) фрак-

ционировании в течение шести недель полное восстановление может быть отсрочено по крайней мере на 2 недели после завершения облучения (Morris and Hopewell, 1986). Ясно, что при значительном продлении дозы эпидермис будет значительно сохранен благодаря репопуляции и, таким образом, поздние кожные нарушения будут снова преобладать.

(174) Эффекты тотального облучения кожи изучались на нескольких сериях больных, лечившихся по поводу фунгоидной гранулемы. Например, пациенты, которые получали на кожу две тотальные дозы в 2 Гр в неделю и суммарные дозы до 36 Гр в течение 9 недель протрагированного лечения, показали различные степени кожных реакций после доз в 20 Гр (Desai et al., 1988).

(175) Был описан кожный радиационный синдром (Peter, 1996), наблюдавшийся, в частности, после Чернобыльской аварии (Gottlober et al., 2001). У 16 из 28 индивидов, умерших непосредственно от последствий аварийного радиационного воздействия, первичная причина смерти была атрибутирована кожному радиационному синдрому. Оцененные дозы на все тело были в диапазоне от 2,1 до 9 Гр, а дозы на кожу были значительно выше. Ранние признаки кожного радиационного синдрома варьировали от волдырей, шелушения и изъязвления кожи, алопеции, мукозита и конъюнктивита. Поздние симптомы включали ксероз, телеангиэктазии, подногтевые точечные геморрагии, атрофию эпидермиса, рассеянный кератоз, кожный и подкожный фиброз с частичным изъязвлением и нарушения пигментации, включая радиационный лентиго.

### 2.4.5. Резюме

(176) Кожа демонстрирует как ранние, так и поздние реакции после облучения. Ранние реакции, развивающиеся в интервале от часов до недель после облучения, включают эритему, эпиляцию и десквамацию. Отдаленные реакции, развивающиеся спустя месяцы или годы после облучения, включают кожные эритематозные реакции, атрофию, индурацию, телеангиэктазии, некроз и фиброз. Как ранние, так и отдаленные реакции демонстрируют эффект размера поля облучения, причем поля малого размера демонстрируют лучшую переносимость больших доз из-за миграции необлученных клеток в поле облучения. Отдаленные реакции показывают более щадящее воздействие фракционирования дозы по сравнению с ранними реакциями, за исключением случаев, когда отсроченные реакции являются следствием тяжелых ранних реакций. Ранние реакции бывают умеренными при протрагировании дозы благодаря репопуляции эпидермальных стволовых клеток во время продолжительного облучения. Отдаленные реакции показывают очень незначительный защитный эффект при протрагировании дозы из-за отсутствия какой-либо поддержки в виде репопуляции клеток, которая имеет место при ранних реакциях. С точки зрения радиационной защиты в случае протрагированного или хронического облучения эпидермис будет значительно сохранен благодаря репопуляции, и, таким образом, пороговые дозы актуальны преимущественно в отношении отдаленных повреждений кожи.

## 2.5. Сердечно-сосудистая и цереброваскулярная системы

### 2.5.1. Анатомические особенности и пролиферативная организация

(177) Сердце представляет собой четырехкамерный мышечный насос, состоящий из двух предсердий и двух желудочков. Одинарный слой плоских эпителиальных клеток (мезотелий) покрывает внешний слой сердца (эпикард). Вне этого слоя находится другая фиброэластичная оболочка, выстланная мезотелием, называемая перикардом. Между двумя мезотелиальными слоями находится перикардиальная полость с тонким слоем жидкости, которая позволяет сердцу двигаться свободно во время сокращения и расслабления. Слой волокнистой соединительной и жировой ткани отделяет эпикард от подлежащего мышечного миокарда (содержащего миоциты, фибробласты, клетки гладкой мускулатуры, капилляры и нервы) и внутренний эндотелиальный слой (эндокард). Большие коронарные артерии на поверхности сердца питают эпикард; меньшие артерии, разветвляющиеся на мелкие артериолы и капилляры, питают миокард.

(178) Все артерии состоят из трех слоев: интимы (в контакте с просветом сосуда), медии (средняя оболочка) и наружной адвентиции. Интима состоит из гладкого слоя эндотелиальных клеток, расположенного на тонкой базальной мембране, которая проникает между субэндотелиальной соединительной тканью и основными клетками гладкой мускулатуры. Медия состоит из клеток гладкой мускулатуры и эластичных волокон. Адвентиция – нечетко определяемый слой соединительной ткани, в котором рассеяны эластичные и нервные волокна, а в больших артериях также расположены мелкие, тонкостенные питательные сосуды. Три отдельных слоя, видимые в артериях, нечетко определяются в венах. В целом вены являются тонкостенными сосудами с относительно большими просветами.

(179) Клапаны между предсердиями и желудочками предотвращают обратный ток крови от желудочков к предсердиям во время систолы. Кроме того, клапаны между сердцем и аортой, сердцем и легочными артериями предотвращают обратный ток из аорты и легочных артерий, соответственно, в желудочки во время диастолы. Клапаны сердца лишены кровоснабжения, но они покрыты особым типом эндотелия.

(180) Сердечное сокращение осуществляется миоцитами. Миоциты – высоко дифференцированные мононуклеарные клетки, богатые митохондриями. Находящиеся рядом миоциты, разделенные вставочными дисками, формируют сеть ветвящихся волокон, обладающих способностью передавать биоэлектрический потенциал. Миоциты сокращаются спонтанно и непрерывно под контролем электрических импульсов. Электрический импульс инициируется в синоатриальном узле (кардиостимуляторе), на стыке правого предсердия и верхней полой вены, и распространяется на атриовентрикулярный узел, расположенный между предсердиями и желудочками. Дистальная часть АВ-узла, пучок Гиса, разделяется на две ветви для активации левого и правого желудочка соответственно. Норадреналин и его рецепторы регулируют сердечный ритм и силу сокращений.

(181) Нормальное сердце взрослого человека представляет собой орган с очень медленной сменой клеточного состава, очень низкой пролиферативной активностью составляющих его клеток. Действительно, ранее считалось, что кардиомиоциты окончательно дифференцированы и лишены способности к клеточному делению. Предполагалось, что потеря миоцитов в результате повреждения или старения компенсируется гипертрофией оставшихся миоцитов или фиброзом. Однако недавние исследования идентифицировали пул стволовых клеток и клеток-предшественников, которые могут вырабатывать миоциты, гладкомышечные клетки, эндотелиальные клетки и участвовать в регенерации сердца у взрослых (Anversa et al., 2007). Новые данные свидетельствуют, что циркулирующие мононуклеарные клетки, включая эндотелиальные клетки-предшественники, способны возвращаться к местам ишемического повреждения в сердце и способствовать формированию новых сосудов посредством передифференцировки в эндотелиальные клетки и секреции ангиогенных цитокинов (Caplice and Doyle, 2005).

### 2.5.2. Радиационное воздействие в дозах <5 Гр

(182) Болезни органов кровообращения являются основной причиной инвалидизации и смерти, достигая 30–50% от всех смертельных случаев в большинстве развитых стран. Заболевания коронарных артерий и цереброваскулярные заболевания являются поздними проявлениями атеросклеротических изменений в артериях и представляют основные причины смертности и заболеваемости во многих популяциях. Эти мультифакториальные заболевания связаны с курением, питанием и другими факторами образа жизни, а также индивидуальными особенностями. В настоящее время считается, что повреждения эндотелия индуцируются эндотоксинами, гипоксией, инфекциями и другими повреждающими факторами и что последующие гемодинамические нарушения, воспалительные механизмы и эффекты гиперлипидемии являются наиболее важными факторами образования атеросклеротических бляшек (Lusis, 2000; Libby, 2002).

(183) Эпидемиологические данные, касающиеся болезней органов кровообращения, связанных с воздействием радиационного фактора в низких дозах, требуют тщательной оценки с целью установления причинно-следственных связей между радиацией и заболеванием с учетом мешающих факторов. Установление зависимости «доза-эффект» может быть полезным для идентификации причинной связи в данных исследованиях. Этого можно достичь в больших облученных популяциях, в которых сердечно-сосудистые эффекты хорошо изучены и имеется информация об основных факторах риска. В действительности примеры такого рода редки. Однако, если несколько исследований различных популяций с разными сценариями облучения и методами исследования показывают стабильно схожие результаты, это внушает доверие к установленной причинной связи. Анализ мешающих факторов имеет большое значение, поскольку существуют признаки того, что величина риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний вследствие радиационного облучения в малых дозах

не высока по сравнению с другими воздействиями окружающей среды, образа жизни и личностных факторов риска.

Следует учесть, что чрезмерно большой риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с радиационным облучением в малых дозах, вероятно, будет случайным явлением, если он определяется для небольшой группы, поэтому требуются многократное тестирование и учет возможности влияния других факторов риска (Land, 1980). При проведении крупных исследований такие ассоциации могут также возникать из-за мешающих факторов или систематической ошибки отбора, особенно при простом сравнении групп облученных и необлученных лиц.

(184) Интерес к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний вследствие радиационного облучения в малых дозах впервые возник при анализе нескольких категорий нераковых заболеваний у лиц, выживших после атомной бомбардировки в Японии, которые подверглись облучению всего тела в диапазоне доз менее <5–6 Гр (Shimizu et al., 1999). Для исследования корреляции между воздействием малых доз радиации и возникновением нераковых заболеваний, особенно заболеваний органов кровообращения, в других облученных популяциях НКДАР ООН (2006) идентифицировали более тридцати потенциально информативных когортных исследований. Они включали пациентов, получавших фракционированное и местное облучение по поводу доброкачественных заболеваний* в суммарных дозах менее 5–6 Гр, лиц, облучавшихся неоднократно в процессе диагностики в суммарных дозах менее 1 Гр, и лиц с хроническим профессиональным облучением всего тела, главным образом, в дозах облучения ниже 0,5 Гр. Данные о смертности или сердечно-сосудистой заболеваемости были представлены в более чем 20 исследованиях, но только 10 исследований дали оценку зависимости «доза-эффект» для сердечно-сосудистых заболеваний (UNSCEAR, 2006). Независимо от этого обзора McGale and Darby осуществили систематический обзор опубликованной литературы по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (McGale and Darby, 2005; McGale and Darby, 2008). Недавно было опубликовано несколько других обзоров по популяциям, облученным относительно малыми дозами радиации по медицинским показаниям, в связи с профессиональной деятельностью или вследствие воздействия окружающей среды (Little et al., 2008; Metz-Flamant et al., 2009; Darby et al., 2010). Авторы этих обзоров сходятся во мнении, что имеет место существенная гетерогенность ассоциации между облучением и болезнями органов кровообращения, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями. Значительная гетерогенность величин риска на единицу дозы облучения снижается путем корректировки эффекта фракционирования дозы, но остается статистически существенной, возможно в результате помех или систематической ошибки (Little et al., 2010). Результаты исследований, обсуждаемые ниже, представлены в табл. 2.3.

---

* Доброкачественные заболевания в общем смысле включают заболевания, протекающие без осложнений и с хорошим прогнозом. Термины «злокачественные» и «доброкачественные» заболевания обычно используются при описании опухолей (примеч. ред.).

Таблица 2.3. Результаты опубликованных эпидемиологических исследований по оценке риска возникновения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, связанных с воздействием малых доз излучения с низкой ЛПЭ (менее 5 Гр), на основе Little et al. (2010) и последующих публикаций.

| Популяция | | Связь между заболеваниями кровообращения и радиационным облучением | |
|---|---|---|---|
| | Средняя доза (диапазон)[1] | Сердечно-сосудистые | Цереброваскулярные |
| **Исследования, выявившие статистически значимый радиационный эффект** | | | |
| LSS-исследования выживших после атомной бомбардировки в Японии[2] (Yamada et al., 2004; Shimizu et al., 2010) | Толстая кишка: 0,15 Гр (0–4) | Смертность от болезней сердца, 1950–2003: ИОР/Гр = 0,14 (95% ДИ 0,06–0,23) Заболеваемость ИБС, 1958–1998 ИОР/Гр = 0,05 (95% ДИ –0,05–0,16) | Смертность от цереброваскулярных заболеваний, 1950–2003 ИОР /Гр = 0,09 (95% ДИ 0,01–0,17) Заболеваемость инсультом, 1958–1998 ИОР/Гр = 0,07 (95% ДИ 0,08–0,24) |
| Радиологи-технологи, США (Hauptmann et al, 2003) | Сердце: 0,01 Гр (0–0,46) | ОР = 1,22 (работавшие с <1940); 1,00 (1940–1949); 0,98 (1950–1959); 1,00 (<1960) | ОР = 2,40 (работавшие с <1940); 1,54 (1940–1949); 0,90 (1950–1959); 1,00 (<1960) |
| Пациенты, облученные по поводу язвенной болезни, США (Carr et al, 2005) | Сердце: 1,3 Гр (0–7,6); Сонная артерия: средний квартиль диапазон, 0,1–0,24 Гр | ИБС смертность: ОР = 1,00 (0 Гр); 1,00 (95% ДИ 0,1–1,9 Гр); 1,23 (95% ДИ 2–2,5 Гр); 1,54 (95% ДИ 2,6–3 Гр); 1,54 (95% ДИ 3,1–7,6 Гр) ИОР/Гр = 0,10 (95% ДИ–0,12–0,33) | ОР = 1,36 (нижний квартиль); 0,99; 0,98; 0,82 (высшая категория) |
| Участники ликвидации Чернобыльской аварии, Россия (Ivanov et al., 2006) | 0,109 Гр | ИБС заболеваемость: ИОР /Гр = 0,41 (95% ДИ 0,05–0,78) | Цереброваскулярная заболеваемость: ИОР /Гр = 0,45 (95% ДИ 0,11–0,80) |
| BNF-персонал, Великобритания (McGeogheagan et al., 2008) | 0,53 Зв (99%, 0,589) | ИБС смертность: ИОР /Зв = 0,70 (90% ДИ 0,33–1,11) | Цереброваскулярная смертность: ИОР /Зв = 0,43 (90% ДИ 0,10–1,12) |

Продолжение табл. 2.3

| Популяция | | Связь между заболеваниями кровообращения и радиационным облучением | |
|---|---|---|---|
| | Средняя доза (диапазон)[1] | Сердечно-сосудистые | Цереброваскулярные |
| Радиологи, США | Смертность радиологов,1930–1954: 8–20 Зв в течение жизни | SMR (атеросклеротическая болезнь сердца)* = 1,03 (радиологи,1920–1939); 1,15 (1940–1969) | |
| Маяк, РФ (Azizova et al, 2010 a, b) | Внешнее γ: 0,91 Гр (муж.); 0,65 Гр (жен.) α Pu: 0,40 Гр (муж.); 0,81 Гр (жен.) | ИБС, внешняя γ-доза ИОР /Гр Заболеваемость: 0,11 (95% ДИ 0,05– 0,17) Смертность: 0,07 (95% ДИ–0,02–0,15) | Цереброваскулярное заболевание, внешняя γ-доза ИОР /Гр Заболеваемость: 0,46 (95% ДИ 0,36–0,57) Смертность: –0,02 (95% ДИ–0,12–0,07) |

* Устаревшее название ишемической болезни сердца (примеч. ред.).

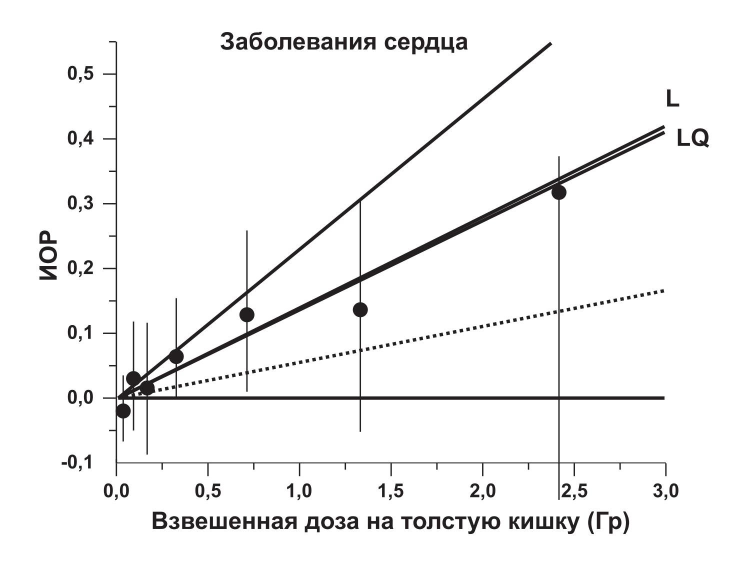
| **Исследования, не выявившие статистически значимый радиационный эффект** | | |
|---|---|---|
| Больные туберкулезом США (Davis et al., 1989) | 0,84 Гр (легкие) | Смертность от заболеваний системы кровообращения: ИОР /Гр = –0,11 (95% ДИ –0,20 до –0,01) |
| Радиологи, Великобритания (Berrington et al., 2001) | В течение жизни: 20 Зв (1897–1920): 3,8 Зв (1921–1935); 1,25 Зв (1936–1954); 0,1 Зв (1955–1979) | ОР по сравнению с др. врачами (все заболевания) =1,30<br>Зарегистрированные радиологи 1897–1920 = 1,15<br>Зарегистрированные радиологи 1920–1935 = 0,84<br>Зарегистрированные радиологи 1936–1954 = 0,69<br>Зарегистрированные радиологи 1955–1979 |

Окончание табл. 2.3

| Популяция | | Связь между заболеваниями кровообращения и радиационным облучением | |
|---|---|---|---|
| | Средняя доза (диапазон)[1] | Сердечно-сосудистые | Цереброваскулярные |
| Пациенты с анкилозирующим спондилоартритом (Darby et al., 1987, 2005) | Сердце: 2,49 Гр (0,0–17,28)<br>Головной мозг: 0,14 Гр (0,0–4,80) | Смертность от заболеваний системы кровообращения, исключая инсульт: ОР = 0,97 (облученные относительно необлученных), ns ИОР/Гр = –0,01 (95% ДИ –0,12–0,13) | Смертность от инсульта: ИОР/Гр = –2,43 (–4,29, 0,71) |
| IARC рабочие атомных предприятий 15 стран (Vrijheid et al., 2007) | Кумулятивная:<br>0,0207 Зв (0–>0,5 Зв) | Смертность от болезней кровообращения: ИОР /Зв = 0,09 (95% ДИ –0,43–0,70) ИБС, смертность: ИОР = –0,01 (95% ДИ –0,59–0,69) | Смертность от цереброваскулярных заболеваний:<br>ИОР/Зв = 0,88 (–0,67, 3,16) |
| Исследование рабочих атомных предприятий Франции (Laurent et al., 2010) | Кумулятивная:<br>0,215 Зв (0–>0,2 Зв) | ОР при 0,1 Зв<br>Смертность от заболеваний системы кровообращения:<br>1,27 (90% ДИ 0,77–1,91)<br>1,41 (90% ДИ 0,71–2,37) | ОР при 0,1 Зв<br>Смертность от цереброваскулярных заболеваний:<br>2,74 (90% ДИ 1,02–5,39) |
| Национальный реестр радиационных рабочих, Великобритания (Muirhead et al., 2009) | 0,025 Зв | Смертность от болезней кровообращения:<br>ИОР/Зв = 0,25 (95% –0,01–0,54) ИБС: ИОР/Зв = 0,26 (95% ДИ –0,05–0,61) | Смертность от цереброваскулярных заболеваний: ИОР /Зв= 0,16 (95% ДИ –0,42–0,91) |
| Немецкие шахтеры урановых рудников (Kreuzer et al., 2006) | 0,041 Зв (0–>0,3 Зв), внешняя γ-доза | Смертность от болезней сердца, внешняя γ-доза:<br>ИОР/Зв = –0,35 (95% ДИ –0,7–0,009) | Цереброваскулярные, внешняя γ-доза: ИОР /Зв = 0,09 (95% ДИ –0,6–0,8) |

ИБС – ишемическая болезнь сердца, IARC – Международное агентство по исследованию рака, ИОР – избыточный относительный риск, SMR – стандартизированный показатель смертности, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, ns – незначительно.

[1] Исследования выживших после атомной бомбардировки в Японии используют оценку дозы, взвешенной на толстую кишку в Гр, которая является суммой оценок дозы γ-излучения и 10-кратных оценок нейтронной дозы. В некоторых других исследованиях взвешенные оценки доз приводятся в Зв, как указано авторами.



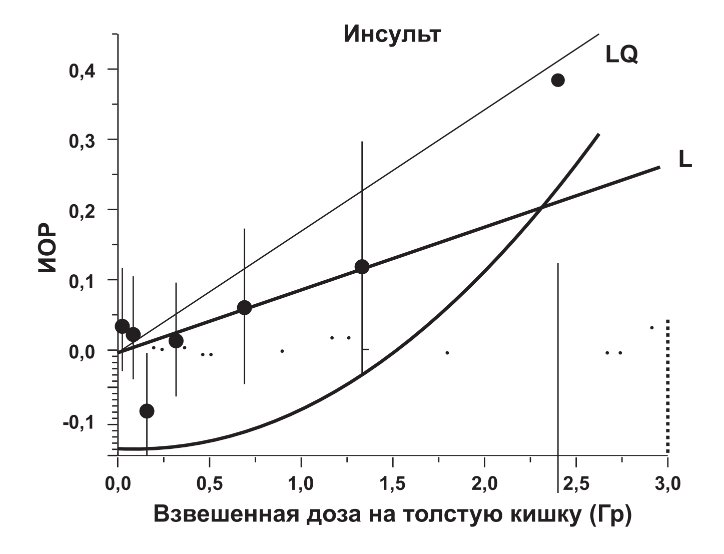




Рис. 2.6. Зависимость «доза-эффект», избыточный относительный риск (ИОР) смертности от болезней сердца и цереброваскулярных заболеваний, демонстрирующая линейную (L) и линейно-квадратичную (LQ) функции. Взвешенная доза на толстую кишку в Гр представляет собой сумму показателя дозы гамма-излучения и 10-кратного показателя дозы нейтронного излучения (Shimizu et al., 2010).

*Выжившие после атомной бомбардировки*

(185) Данные о смертности среди переживших атомную бомбардировку в Японии (Life Span Study, LSS) свидетельствуют о наличии дозового ответа для смертности от сердечных заболеваний, цереброваскулярных заболеваний и других нераковых заболеваний (заболеваний системы дыхания и пищеварения) (Shimizu et al,, 1999; Preston et al., 2003). Приблизительно 60% радиационно-индуцированных избыточных нераковых смертей связаны с заболеваниями системы кровообращения. Последний анализ смертности от болезней сердца и цереброваскулярных заболеваний в LSS основывался на периоде наблюдения 1950–2003 гг. (Shimizu et al, 2010) (см. рис. 2.6).

(186) Хотя Shimizu et al. (2010) использовали термин «инсульт» в своих анализах случаев МКБ-9 430–438, в данном отчете используется термин «цереброваскулярные заболевания», поскольку инсульт обычно определяется как подгруппа этих кодов МКБ. Среди больных с цереброваскулярными заболеваниями (МКБ-9 коды 430–438) было зарегистрировано приблизительно 9600 смертельных случаев, оцененный избыточный относительный риск на Гр (ИОР/Гр) составил 9% (95% ДИ: 1–17%, p=0,02) на основании линейной модели зависимости «доза-ответ». Всего было зарегистрировано примерно 8400 летальных случаев, вызванных болезнями сердца (коды МКБ-9: 390–398, 402, 404, 410–429). Это ниже, чем число смертей, которое можно было бы ожидать для населения Европы и Северной Америки, что отражает различия между популяциями по генетическим факторам и/или факторам образа жизни, таким как курение и особенности питания. ИОР/Гр для болезней сердца в целом составлял 14% (95% ДИ: 6–23%, p<0,001); линейная модель наилучшим образом апроксимировала эти данные. Однако дозовый ответ в ограниченном диапазоне дозы 0–0,5 Гр не был статистически значимым, тогда как дозовый ответ для доз в диапазоне 0–1 Гр был статистически значимым. Анализ порогов зависимости «доза-ответ» показал наиболее вероятные дозы 0 Гр (95% ДИ: <0, 0,5 Гр) для болезней сердца и 0,5 Гр (95% ДИ: <0,2 Гр) для цереброваскулярных заболеваний. Основываясь на сравнении данных аутопсий и свидетельств о смерти, можно утверждать, что данные по всем болезням сердца и цереброваскулярным заболеваниям были достаточно точными (92% и 86% подтвержденных соответственно). Однако авторы отмечали значительную долю ошибочных классификаций рубрик болезней сердца в диагнозах, указанных в свидетельствах о смерти, в связи с чем значение результатов анализа, выполненного для различных рубрик сердечно-сосудистых заболеваний, может быть ограничено. В соответствии с этим анализ отдельных подрубрик сердечных заболеваний показал, что доказательства наличия связи были наиболее убедительными для гипертонической болезни, ревматической болезни сердца и сердечной недостаточности. Однако для ишемической болезни сердца, которая была центральным объектом анализа, ИОР/Гр составлял 0,02 (95% ДИ: –0,10 до 0,15). Для инфаркта миокарда также не установлено связи с облучением (ИОР/Гр 0,00, 95% ДИ: –0,15 до 0,18).

(187) При исследовании болезней сердца и цереброваскулярных заболеваний среди лиц, выживших после атомной бомбардировки, было рассмотрено несколько потенциальных источников систематической ошибки и мешающих факто-

ров (Shimizu et al., 2010). Рассмотренные эффекты включали: возможные случаи ошибочной классификации причин смерти, особенно от рака, которые могут порождать ложные ассоциации между смертностью от сердечных или цереброваскулярных заболеваний и дозой облучения; возможность того, что значение дозы облучения, которая тесно коррелирует с расстоянием от эпицентра, может смешиваться с ролью курения, употребления алкоголя, образования, физической активности, ожирения или диабета, которые также могут влиять на заболеваемость органов кровообращения (Shimizu et al., 2010). Ни одна из потенциальных систематических ошибок и ни один из мешающих факторов не вызывали значительного изменения зависимости «доза-ответ» для смертности от сердечных или цереброваскулярных заболеваний. Так, статистическая поправка на курение и другие факторы риска увеличивала ИОР/Гр для болезней сердца только на 0,001, а для цереброваскулярных заболеваний уменьшала только на 0,009.

(188) Анализ смертности в когорте LSS в период 1950–2003 гг. не показал статистически значимой вариации ИОР/Гр от достигнутого возраста, возраста при облучении или пола в целом для цереброваскулярных и сердечных болезней (Shimizu et al., 2010). Было высказано предположение, что ИОР/Гр для цереброваскулярных заболеваний мог бы быть выше для лиц, не достигших 60-летнего возраста, особенно среди мужчин, но возможности для интерпретации результатов анализа данной подгруппы ограничены. Отмечено незначимое влияние возраста на время облучения для цереброваскулярных заболеваний (ИОР/Гр 0,36, 0,09, 0,15 и 0,05 для возрастов <10, 10–19, 20–39, 40 на момент облучения соответственно).

(189) Значимый ответ на дозу был также выявлен по результатам исследования 288 случаев инфаркта миокарда в субкогорте LSS, включенной в исследование здоровья взрослого населения (Adult Health Study, AHS) (Kodama et al., 1996). Относительный риск на 1 Гр дозы был оценен как 1,17 (95% ДИ: 1,01, 1,36). Связь между инфарктом миокарда и дозой излучения оставалась значительной после поправки на артериальное давление и уровень холестерина в сыворотке, а также возраст и пол. В сравнительно недавно проведенном анализе (Yamada et al., 2004) представлены данные о незначительно повышенной заболеваемости и распространенности болезней сердца среди участников AHS (1,05 при 1 Зв, 95% ДИ: 0,95–1,16). Однако при анализе распространенности имеет место потенциальная систематическая ошибка, связанная с отбором для исследования лиц, переживших атомные бомбардировки.

(190) Клинические лабораторные данные, касающиеся субкогорты AHS, также дают некоторое понимание субклинических изменений, лежащих в основе развития заболеваний. Анализ данных, полученных в результате двухлетнего обследования состояния здоровья, показал небольшой, но значимый эффект воздействия облучения на уровень кальцификации дуги аорты (Yamada et al., 2005), на дозозависимое увеличение систолического и диастолического давления крови в динамике (Sasaki et al., 2002) и уровня холестерина в сыворотке (Wong et al., 1999). У членов субкогорты наблюдалось также значительное дозозависимое увеличение сывороточных уровней различных воспалительных мар-

керов, включая С-реактивный белок (СРБ), ИЛ-6 и сиаловую кислоту (Neriishi et al., 2001; Hayashi et al., 2003). Повышенные уровни СРБ и ИЛ-6 были связаны с уменьшением доли CD4+ Т-лимфоцитов в общем числе лимфоцитов периферической крови (Hayashi et al., 2003), что допускало предположение о роли индуцированного облучением нарушения клеточного иммунитета в развитии предклинического воспаления.

*Медицинское облучение*

(191) Исследования по данным наблюдений за популяциями облученных по поводу незлокачественных заболеваний могут быть источником информации о риске сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с облучением фракционированными дозами <5 Гр. Необходимо, однако, учитывать мешающий эффект доброкачественных заболеваний, для лечения которых применялась лучевая терапия, а также причины, по которым пациентов лечили ионизирующей радиацией, а не другими средствами, такими как хирургические операции. Например, заболевание щитовидной железы может предрасполагать к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний вследствие изменения уровней гормона щитовидной железы. Женщины, которые получали радиотерапию на яичники по поводу маточных кровотечений или других гинекологических заболеваний, имели, вероятно, гиперэстрогенный статус, который непосредственно увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, но это может компенсироваться пониженными уровнями эстрогенов после радиационной гибели клеток яичника. По этой причине результаты длительных наблюдений за этими группами трудно интерпретировать, и поэтому эти облученные группы не включены в настоящий обзор.

(192) Пациенты с анкилозирующим спондилитом, облученные в 1930–1950-е гг., получали дозу на область сердца в среднем 2,5 Гр (Lewis et al., 1988). Наблюдаемое число смертельных случаев от цереброваскулярных и других заболеваний органов кровообращения (включая ишемическую болезнь сердца) в этой когорте было выше, чем ожидаемая величина для населения в целом, но не выше, чем можно было ожидать для другой группы необлученных пациентов со спондилитом (Darby et al., 2005; McGale and Darby, 2005). Среди больных туберкулезом, подвергавшихся облучению при рентгенологических исследованиях, риск смерти от болезней органов кровообращения (включая сердечные и цереброваскулярные болезни) не был увеличен по сравнению с необлученными лицами с диагнозом «туберкулез» (Davis et al., 1987). Рентгенологическое обследование приводило к формированию накопленной дозы в легком, равной 0,91 Гр; дозы на мозг были намного ниже. Анализ реакции на дозу не проводился ни в одном из этих исследований.

(193) Значимая дозовая зависимость смертности от заболеваний органов кровообращения была отмечена при наблюдении за женщинами, облученными по поводу сколиоза (средняя доза на легкое 0,041 Гр), но детальное описание исследования не было опубликовано (Morin Doody et al., 2000). Более детальный анализ зависимости эффекта от дозы медицинского облучения был получен в результате наблюдения за пациентами с 10-летним периодом выживания

после облучения по поводу пептической язвы. Анализ показал значительную дозовую зависимость ишемической болезни сердца в диапазоне доз 1,6–3,9 Гр на все сердце, или 7–18 Гр (1,5 Гр на фракцию) на 5% объема сердца, которая попадала в поле облучения (Carr et al., 2005). Не было обнаружено какой-либо связи между дозой облучения на сонные артерии и цереброваскулярными заболеваниями, но дозы на сонные артерии составляли лишь около 10% от общей дозы на сердце. Неравномерное распространение доз облучения по сердцу (высокие дозы в небольшой части органа и низкие дозы в остальной части) осложняет интерпретацию этих данных, особенно в отношении эффектов низких доз.

(194) Повторные радиологические диагностические или другие вмешательства могут привести к значительному радиационному облучению, причем использование таких процедур возрастает. В 2006 г. доза медицинского облучения на душу населения (за исключением лечения зубов или лучевой терапии) в США составила приблизительно 3,0 Зв. Эти облучения были, главным образом, результатом компьютерной томографии, сопровождаемой вазографией и хирургическим вмешательством на сосудах. Одна компьютерная томография сопряжена с облучением в дозе около 0,007 Зв, а при обследовании сердца с использованием нагрузочных тестов уровень облучения составляет 0,01–0,03 Зв. Некоторые комплексные вмешательства могут приводить к накоплению существенных доз на сердце (Schlattl et al., 2007; Matsubara et al., 2011). В настоящее время отсутствуют публикации, описывающие результаты исследований, в рамках которых даются оценки риска нераковых заболеваний, атрибутируемых таким диагностическим процедурам.

*Профессиональное облучение*

(195) Радиологи и другие медицинские работники, профессионально связанные с радиацией, в начале XX века получали намного более высокие дозы, чем специалисты, поступившие на работу в более поздний период. Согласно неофициальным оценкам, радиологи в 1920-е годы, возможно, подвергались воздействию 100 Р/год и получали годовые дозы в 0,1 Зв вплоть до 1950-х годов, а в ранние 1950-е гг. они получали дозы до 0,05 Зв. Средняя доза за всю жизнь у радиологов в период между 1897 и 1920 гг. составляла 20 Зв, в 1921–1935 гг. – 3,8 Зв, в 1936–1954 гг. – 1,25 Зв и в 1955–1979 гг. – 0,1 Зв (Braestrup, 1957; Smith and Doll, 1981; Berrington et al., 2001). Для американских радиологов, умерших в 1930–1954 гг., оцененные кумулятивные дозы за 40 лет жизни составили от 8 до 20 Зв (BEIR I, 1972). Эти оценки доз, естественно, очень грубые, дают общее представление об уровнях облучения, полученных радиологами в ранние периоды, но они не дают представления об индивидуальных различиях. Исследования британских и американских радиологов показывают противоречивые результаты относительно риска летальности от сердечно-сосудистых заболеваний среди радиологов прошлых лет по сравнению с другими медицинскими профессиями (Matanoski et al., 1984; Berrington et al., 2001). В этих исследованиях нет оценок индивидуальных доз, поэтому количественные оценки риска невозможны. Среди американских рентгенотехников летальность от сердечных и цереброваскулярных заболеваний у работников ранних лет была выше (Haupt-

mann et al., 2003). Это одно из немногих исследований, которое учитывало эффекты курения и других мешающих факторов, но оценки доз облучения не были доступны на момент публикации данных.

(196) Анализ результатов наблюдений за рабочими ядерных объектов может дать прямые оценки рисков в диапазоне малых доз (<0,5 Гр) на основе измеренных доз. Когда данные объединяются по нескольким странам, это усиливает статистическую силу исследования, но не исключает эффект «смешивания». Ограниченная доступность информации о курении и других возможных мешающих факторах становится существенной проблемой, когда связанный с облучением риск является невысоким сравнительно с эффектами многих других факторов риска, как в случае сердечно-сосудистых заболеваний. Последний международный объединенный анализ данных о нераковой смертности включал 275 000 рабочих ядерной промышленности, собранных из когорт 15 стран, проходивших мониторинг внешней дозы облучения. Рабочие с потенциально высоким внутренним облучением и с исключительно высокими ежегодными дозами, полученными на рабочем месте (>0,25 Зв), были исключены из этого анализа (Vrijheid et al., 2007b). ИОР/Зв для болезней органов кровообращения (включая ишемическую болезнь сердца) с поправкой на социально-экономический статус составлял 0,09 (95% ДИ 0,43 до 0,70) (Vrijheid et al., 2007a). Этот показатель не очень высок, но риски, подобные тем, что были получены на основе данных о лицах, переживших атомную бомбардировку, исключить нельзя.

(197) Другой объединенный анализ включал приблизительно 42 000 рабочих ОАО British Nuclear Fuels с внешним и внутренним облучением (фактически все рабочие, получившие только внешнее облучение, были также включены в вышеуказанное исследование 15 стран, но с более коротким периодом последующего наблюдения). Анализ мужской субкогорты, которая включала ≥90% всей когорты, выявил значительную дозовую зависимость (накопленная доза внешнего излучения) смертности от болезней органов кровообращения (ИОР/Зв 0,65 90% ДИ 0,36–0,98), ИОР/Зв для ишемической болезни сердца составил 0,70 (90% ДИ 0,33–1,11) (McGeoghegan et al., 2008). ИОР/Зв цереброваскулярных заболеваний был также повышенным (0,43, 90% ДИ 0,10–1,12), но не существенно. Имела место значительная гетерогенность зависимости «доза-ответ» среди различных категорий рабочих в зависимости от характера облучения (внутреннее относительно внешнего), которая оставалась необъясненной и мешала авторам интерпретировать причинно-следственную связь.

(198) Последующий анализ более крупной когорты из приблизительно 175 000 рабочих атомных предприятий Великобритании, включая фактически всех рабочих, участвовавших в исследованиях McGeoghegan и соавт. (2008), обнаружил признаки связи между дозой облучения всего организма и смертностью от заболеваний органов кровообращения в целом (ИОР/Зв 0,25, 90% ДИ 0,03–0,49, 95% ДИ 0,01–0,54) и от ишемической болезни сердца в особенности (ИОР/Зв 0,26, 90% ДИ 0,00–0,55; 95% ДИ 0,05–0,61) (Muirhead et al., 2009).

(199) Проведенный недавно анализ смертности в когорте 22 393 французских рабочих ядерных предприятий, которые были также включены в исследование

15 стран, но с более коротким периодом наблюдения, не показал значительного повышения ИОР смерти при 0,1 Зв суммарно от заболеваний системы кровообращения вообще и от ишемической болезни сердца. Было отмечено повышение риска цереброваскулярных заболеваний (ОР 2,74, 90% ДИ 1,02–50,39), но эта оценка основывалась всего на 22 случаях. Средняя кумулятивная доза для населения в целом составила 0,215 Зв, хотя <5% получили дозы >0,1 Зв (Laurent et al., 2010).

(200) Ограниченность информации, относящейся к мешающим факторам, особенно таким, как образ жизни и окружающая среда, является проблемой, присущей многим исследованиям профессионального облучения. Однако некоторые исследования не обнаруживают тренда к повышению уровня других незлокачественных заболеваний по причине того, что курение связано с дозой облучения. В этой связи можно предположить, что курение вряд ли может заметно смешивать зависимость «доза-ответ» для болезней кровообращения в этих исследованиях. Наоборот, значительный тренд между диабетом и дозой в исследовании McGeoghegan et al. (2008) позволяет предположить, что не курение, а другие факторы образа жизни могли вмешиваться в дозовый ответ в виде ишемической болезни сердца в этом исследовании.

(201) Заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения были изучены в когорте приблизительно из 12 000 рабочих атомного предприятия ПО «Маяк» Уральского региона России. Многие из этих рабочих, которые начали работать на данном предприятии в 1948–1958 гг., подвергались хроническому воздействию в связи с внешним гамма-излучением или поступлением плутония, часто в более высоких дозах, чем те, что были обозначены в действующих на тот момент руководствах по радиационной защите. Другой достойной внимания особенностью этого исследования, в отличие от многих других исследований, является наличие данных о заболеваемости, собранных на регулярной основе в то время, когда рабочие продолжали проживать в закрытом городе Озерск, даже после того, как они прекратили работать на ПО «Маяк». Кроме того, была доступна некоторая информация о таких факторах, как курение и потребление алкоголя (Azizova et al., 2008).

(202) После поправки на нерадиационные факторы наблюдались статистически значимые возрастающие тренды заболеваемости ИБС как от общей внешней гамма-дозы, так и от внутренней дозы на печень среди рабочих ПО «Маяк» (Azizova et al., 2010a). Тренд от внутренней дозы был слабее и статистически незначимым после поправки на дозу внешнего γ-излучения, тогда как тренд от дозы внешнего γ-излучения несколько изменился после корректировки на внутреннюю дозу. Тренд смертности от ИБС от дозы внешнего γ-излучения не был статистически значим, но соответствовал тренду заболеваемости. Наблюдались также статистически значимые возрастающие тренды заболеваемости, но не смертности, цереброваскулярными заболеваниями с увеличением как общей внешней гамма-дозы, так и с внутренней дозой на печень (Azizova et al., 2010b). Большая часть данных о заболеваемости ИБС и цереброваскулярными заболеваниями относилась к рабочим с накопленными дозами γ-излучения выше 1 Гр. Хотя зависимость сердечно-сосудистой заболеваемости от внешнего облуче-

ния описывалась линейной моделью (ИОР/Гр = 0,11 (95% ДИ 0,05–0,17) для ИБС и 0,46 (95% ДИ 0,36–0,57) для цереброваскулярных заболеваний), статистическая сила для обнаружения нелинейности при гамма-дозах менее 1 Гр была низка.

(203) Метаанализ эпидемиологических данных по заболеваниям системы кровообращения после облучения в низких или средних дозах (средние дозы на сердце/мозг все <2,5 Зв и в основном <0,5 Зв) позволил получить совокупный ИОР/Зв: 0,08 (95% ДИ 0,05–0,11) (Little et al., 2010). Совокупный ИОР/Зв, полученный для инсульта, был равен 0,27 (95% ДИ 0,20–0,34), что значительно превышало показатель для заболеваний сердца (ИОР/Зв = 0,07, 95% ДИ 0,04–0,11). Однако ИОР отличался по крайней мере на два порядка величин при проведении индивидуальных исследований, что указывает на существенную гетерогенность, возможно являющуюся результатом смешивания эффектов, что затрудняет причинно-следственную интерпретацию результатов (Little et al., 2010).

*Астронавты и экипажи самолетов*

(204) Астронавты подвергаются воздействию сочетанных излучений в космосе, включая протоны, тяжелые ионы и вторичные нейтроны, которые отличаются по качеству излучения и делают индивидуальные дозиметрические оценки затруднительными. Физические и биологические дозы для 19 астронавтов Международной космической станции соответствовали средним эффективным дозам для 6-месячных полетов и составляли 0,072 Зв (Cucinotta et al., 2008). В настоящее время нет никаких эмпирических данных о риске сердечно-сосудистых заболеваний для астронавтов в связи с облучением. Оценка риска осложняется большой неопределенностью биологической эффективности различных космических излучений и тем фактом, что астронавты проходят крайне тщательный отбор по состоянию здоровья и подвергаются строгим медицинским обследованиям, включая обследование сердечно-сосудистой системы (Hamilton et al., 2006).

(205) Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, которая заметно ниже у авиаэкипажей по сравнению с населением в целом, имеет тенденцию уменьшаться с увеличением стажа в соответствии с систематической ошибкой, связанной с эффектом «здорового работника», но не демонстрирует каких-либо признаков повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний у членов авиаэкипажей (Blettner et al.,2003; Zeeb et al., 2003).

*Аварийное облучение*

(206) Через четырнадцать лет после Чернобыльской катастрофы оценка ИОР/Гр для ишемической болезни сердца составляла 0,41 (95% ДИ 0,05–0,78) в российской когорте, включающей 61 000 ликвидаторов последствий аварии, со средней дозой 0,109 Гр (Ivanov et al., 2006). Однако ИОР/Гр был меньше (0,10) и не был статистически значимо повышенным в субкогорте из 29 000 ликвидаторов, которые были направлены в зону Чернобыля в первый год после аварии и получили более высокую среднюю дозу в 0,162 Гр. ИОР/Гр для цереброваскулярных заболеваний был значительно повышен во всей когорте (0,45)

и в этой субкогорте (0,39). Известные мешающие факторы риска, такие как чрезмерный вес, гиперхолестеринемия, курение и употребление алкоголя, не были приняты во внимание при этих оценках.

### 2.5.3. Клинические данные о терапевтических дозах облучения

*Кардиопатология: рандомизированные и эпидемиологические исследования*

(207) Радиационно-индуцированные заболевания сердца у лиц, выживших после рака, включают широкий спектр кардиологических патологий, таких как заболевание коронарных артерий, дисфункция миокарда и нарушение клапанов, заболевания перикарда. Описаны также развитие клапанного порока сердца и нарушение электропроводимости, но их связь с облучением менее обоснована (Stewart et al., 1995). Радиационно-индуцированные болезни сердца, за исключением перикардита, обычно развиваются через 10–15 лет после облучения, хотя бессимптомные нарушения могут развиться намного раньше. Длительный период, предшествующий появлению симптомов, указывающих на наличие повреждения, вероятно, объясняет тот факт, что радиочувствительность сердца ранее недооценивалась.

(208) Кардиологические эффекты были наиболее экстенсивно изучены по данным наблюдений за пациентами, облученными по поводу рака молочной железы и лимфомы Ходжкина, хотя имеются также некоторые данные и по другим заболеваниям, включая детские раки. Эпидемиологические исследования выживших после лимфомы Ходжкина показывают значительно повышенные риски смерти от заболеваний сердца, при ОР в диапазоне от 2 до >7, что приводит к 15–40 избыточным смертельным исходам заболеваний сердца на 10 000 человек в год, в зависимости от возраста пациентов (повышенные риски облучения в молодом возрасте), используемых методов лучевой терапии и периода последующего наблюдения (Boivin et al., 1992; Hancock et al., 1993; Adams et al., 2003; Aleman et al., 2003; Swerdlow et al., 2007). Облучение вызывает как повышенную смертность (главным образом, летальный инфаркт миокарда), так и повышенную заболеваемость. Например, повышение в 3–5 раз стандартизированных коэффициентов заболеваемости (SIR) различными болезнями сердца, в сравнении с показателями для населения в целом, наблюдались у >1400 пациентов, которых лечили от лимфомы Ходжкина в возрасте до 41 года, по сравнению с общим населением, даже после наблюдения в течение 20 лет и более (Aleman et al., 2007). Это исследование продемонстрировало, что риск был значительно выше для пациентов, облученных в молодом возрасте; SIR для инфаркта миокарда был равен 2,6 (95% ДИ 1,6–4,0) у пациентов, облученных в возрасте 36–40 лет, по сравнению с SIR 5,4 (95% ДИ 2,4–10,3) у облученных в возрасте <20 лет. Устойчивость повышения SIR в течение длительного периода последующего наблюдения вызывает озабоченность, поскольку это подразумевает увеличивающиеся со временем избыточные абсолютные риски в связи с ростом числа случаев сердечно-сосудистых заболеваний с возрастом. Проспективные скрининговые обследования показывают, что клинически выраженные сердечно-сосудистые нарушения, такие как уменьшение размеров левого желудочка,

дефекты клапанов и проводимости, очень распространены даже у выживших после бессимптомной лимфомы Ходжкина (Adams et al., 2004). У больных лимфомой Ходжкина также значительно более высок риск (SIR=8,4; 95% ДИ 3,2–13,7), требующий хирургического вмешательства на клапанах или реваскуляризационных процедур через 15–20 лет после лучевой терапии (Hull et al., 2003).

(209) В двух недавно опубликованных работах показано значительное повышение заболеваемости и смертности от болезней сердечно-сосудистой системы у лиц с длительным периодом выживания после детского рака, приведены также данные о дозах облучения сердца (Mulrooney et al., 2009; Tukenova et al., 2010). Tukenova et al. (2010) представили сведения о смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди 4122 лиц, выживших после детского рака, диагностированного до 1986 г. во Франции и Великобритании (медиана длительности наблюдения – 26 лет). Суммарное стандартизированное отношение смертности составило 8,3 по сравнению с соответствующими показателями для общего населения (95% ДИ 7,6–9,0).

Более половины когорты (2870 лиц) лечились радиотерапией, и для этих пациентов были рассчитаны средние суммарные дозы на сердце. После учета пола, периода наблюдения после диагностики, возраста на время диагноза и периода лечения скорректированный ИОР смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в связи с радиотерапией составил 5,0 (95% ДИ 1,2–21,4). ОР смерти от сердечно-сосудистых заболеваний значимо коррелировал со средней суммарной дозой на сердце [ОР=12,5 (95% ДИ 1,4–116) и 25,1 (95% ДИ 3,0–209) для доз 5–14,9 Гр и >15 Гр соответственно]. ИОР смертности от болезней сердца возрастал линейно с увеличением дозы (ИОР для дозы в 1 Гр=60%, 95% ДИ 20–250%). Авторы отметили, что этот уровень ИОР не намного превышал соответствующий показатель для лиц, переживших атомную бомбардировку (17%/Зв, 95% ДИ 8–26%). Однако для случаев, ограниченных фракционированными дозами <5 Гр, значительного повышения риска не наблюдалось.

(210) Отдаленные выходы сердечно-сосудистых нарушений в большой когорте лиц, выживших после детского рака (>14 000 человек со средним периодом наблюдения 20 лет), описаны в ретроспективном обзоре и проанализированы Malrooney et al. (2009). У лиц, перенесших рак в детстве, отмечались значительно повышенные уровни заболеваемости застойной сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда, перикардиальные нарушения и аномалии сердечных клапанов по сравнению со своими братьями и сестрами [относительный риск (ОР) 4,8–6,3]. Использование многомерного анализа при облучении сердца индивидуальными суммарными фракционированными дозами ≥15 Гр значительно увеличило ОР застойной сердечной недостаточности (15–35 Гр: 2,2, 95% ДИ 1,4–3,5; >35 Гр: 4,5, 95% ДИ 2,8–7,2), инфаркта миокарда (15–35 Гр: 2,4, 95% ДИ 1,2–4,9; >35 Гр: 3,6, 95% ДИ 1,9–6,9), заболеваний перикарда (15–35 Гр: 2,2, 95% ДИ 1,3–3,9; >35 Гр: 4,8, 95% ДИ 2,8–8,3), и клапанных аномалий (15–35 Гр: 3,3, 95% ДИ 2,1–5,1; >35 Gy: 5,5, 95% ДИ 3,5–8,6) по сравнению с лицами, выжившими после детского рака, но не получавшими радиотерапию. Использование более низких доз не показало значительного повышения риска,

а тенденция к повышенению риска заболеваний перикарда после применения фракционированных доз в 5–15 Гр была незначительной (ОР 1,9; 95% ДИ 0,9–3,9).

(211) Повышение заболеваемости и смертности от сердечных болезней после лечения рака молочной железы, особенно с использованием старых методик лучевой терапии, широко обсуждается в литературе (Adams et al., 2003; Gaya and Ashford, 2005; Senkus-Konefka and Jassem, 2007). Хотя ОР ниже, чем у больных лимфомой Ходжкина, тот факт, что очень большое число женщин подвергается облучению по поводу рака молочной железы, превращает это в серьезную медицинскую проблему. Большое количество рандомизированных контролируемых исследований, проведенных среди больных раком молочной железы, также дает возможность получить оценки причинно-следственного влияния лучевой терапии без систематической ошибки от мешающих факторов или селекции. Группа по проведению исследований ранних форм рака молочной железы (EBCTCG) оценила влияние локального лечения на смертность от рака молочной железы и других причин в рамках совместного метаанализа индивидуальных данных о 23 500 женщинах в формате 46 рандомизированных исследований лучевой терапии по сравнению с отсутствием лучевой терапии, но с аналогичной хирургической операцией, и данных о 9300 женщин, обследованных в формате 17 клинических испытаний с применением лучевой терапии относительно отсутствия лучевой терапии, но с более обширным хирургическим вмешательством (Clarke et al., 2005). Это исследование ясно показало преимущество лучевой терапии в отношении локального лечения и риска смерти от рака молочной железы. Однако наблюдался, по крайней мере, при использовании некоторых из более старых режимов лучевой терапии, значительный избыток смертности от рака, но не молочной железы, а других органов у женщин, включенных в рандомизированное исследование для прохождения лучевой терапии (ОР 1,12; SE 0,04). Этот избыточный риск был, главным образом, обусловлен болезнями сердца (ОР 1,27; SE 0,07). Предварительный анализ обновленных данных (>30 000 женщин, наблюдаемых в течение 20 лет после лечения), выполненный группой EBCTCG, продемонстрировал, что ОР смерти от сердечного заболевания был связан с оцененной дозой на сердце, увеличиваясь на 31% на каждые 10 Гр средней суммарной дозы на сердце без поправки на эффекты фракционирования (Darby et al., 2010). Риск смерти от болезни сердца был выше у облученных женщин с левосторонним (ОР 1,44) относительно правостороннего (ОР 1,18) рака молочной железы (оцененные средние дозы на сердце 12 Гр и 5 Гр соответственно). Этот анализ также показал, что ОР увеличился со временем от начала облучения (ОР 1,08, SE 0,13 через 5 лет по сравнению с ОР 1,63, SE 0,19 через > 15 лет). До недавнего времени сторона локализации опухоли не влияла на отбор женщин с раком молочной железы для лучевой терапии или на используемую методику. Поэтому, поскольку доза на сердце от лучевой терапии выше у женщин с левосторонним раком молочной железы, несмещенные оценки воздействия лучевой терапии на патологию сердца могут быть получены из исследований на основе данных наблюдений, сравнивающих уровни заболеваемости сердечными болезнями в популяциях женщин с левосторонним и правосторонним раком молочной железы. Данные, полученные из реестров SEER (наблюде-

ние, эпидемиология и реестры конечных исходов рака), дают убедительные доказательства повышенного риска инфаркта миокарда у женщин, облученных по поводу рака молочной железы (Darby et al., 2005; Paszat et al., 1998). В когорте из 308 861 женщины с диагностированным раком молочной железы в период 1973–2001 гг. сторона опухоли не оказывала никакого влияния на последующую смертность женщин, не получавших лучевую терапию. Однако у облученных женщин при левосторонней по сравнению с правосторонней локализацией опухоли смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была выше (ОР 1,2 в целом и 1,4 через >10 лет).

(212) В рамках недавно проведенного исследования была проанализирована заболеваемость сердечно-сосудистыми нарушениями среди 35 000 женщин, которых лечили радиотерапией по поводу рака молочной железы в Дании и Швеции и наблюдали в течение 30 лет (McGale et al., 2011). Связанный с облучением риск был изучен путем сопоставления женщин с левосторонними и правосторонними опухолями. У необлученных женщин латеральность опухоли не имела отношения к заболеванию сердца. Оценки доз были определены ретроспективно для репрезентативной выборки, сформированной в местности, где проходило обследование. Средняя доза на все сердце составила 6,3 Гр для левосторонних опухолей и 2,7 Гр для правосторонних. Эквивалентные однократные дозы составили приблизительно 4 Гр (слева) и 2 Гр (справа) с учетом эффекта фракционирования дозы. Фракционированные дозы показали значимые отношения риска от левостронних/правосторонних опухолей для различных контрольных точек заболеваний сердца (т. е. дозовой зависимости). Смертность от левосторонних и правосторонних опухолей была одинаковой у женщин с право- и левосторонними опухолями, но отношения заболеваемости для левосторонних относительно правосторонних опухолей были более высокими: острый инфаркт миокарда 1,22 (95% ДИ 1,06–1,42); стенокардия 1,25 (95% ДИ 1,05–1,49); перикардит 1,61 (95% ДИ 1,06–2,43) и клапанная болезнь сердца 1,54 (95% ДИ 1,11–2,13). Отношения заболеваемости для всех болезней сердца были так же высоки для женщин, облучавшихся после 1990 г. (1,09; 95% ДИ 1,00–1,19), как и для женщин, облучавшихся в интервале 1976 и 1989 гг. (1,08; 95% ДИ 0,99–1,17), а у женщин, которым диагноз ИБС был поставлен раньше, чем диагноз рака молочной железы, эти показатели были еще выше, чем для других женщин: [1,58 (95% ДИ 1,19–2,10) относительно 1,08 (95% ДИ 1,01–1,15; Р для разницы = 0,01]. Был сделан вывод о том, что радиотерапия по поводу рака молочной железы увеличила, по крайней мере в последнее время, риск развития ИБС, перкардита и клапанной болезни. У женщин, заболевших ИБС до того, как был поставлен диагноз рака молочной железы, риски, вероятно, были более высокими, чем у других.

(213) Другое исследование было посвящено сердечно-сосудистым заболеваниям, развившимся у >4 000 женщин с 10-летним периодом выживания после рака молочной железы, по поводу которого они облучались с 1970 до 1986 г. (Hooning et al., 2007). Сравнивая больных раком молочной железы, получавших лучевую терапию, с теми, кто не получал это лечение, можно отметить, что облучение внутригрудных лимфатических узлов ассоциировалось со значительно увеличенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (оцененная средняя

фракционированная доза на сердце 6–15 Гр), в то время как при облучении только одной молочной железы какого-либо повышения риска не наблюдалось (оцененная средняя фракционированная доза на сердце <7 Гр). У пациенток, облученных до 1979 г., лучевая терапия ассоциировалась с относительным риском (ОР) инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности, равными 2,6 (95% ДИ 1,6–4,2), и 1,7 (95% ДИ 1,2–2,4) соответственно. У пациенток, облученных после 1979 г., риск инфаркта миокарда снизился до единицы, но риски застойной сердечной недостаточности и дисфункции клапанов оставались повышенными [(ОР= 2,7, 95% ДИ 1,3–5,6, и 3,2, 95% ДИ 1,9–5,3) соответственно].

(214) Существуют противоречивые данные относительно повышенных рисков развития болезни сердца, связанной с облучением пациентов с большим периодом выживания после рака яичек. Некоторые исследования показали повышенные риски сердечно-сосудистых заболеваний (Huddart et al., 2003) или смерти от сердечной патологии (Zagers et al., 2004) после инфрадиафрагмальной лучевой терапии по сравнению лишь с одним наблюдением. Другие исследования не обнаруживали значительного увеличения заболеваемости сердечно-сосудистой патологией после субдиафрагмального облучения, хотя медиастинальное облучение являлось фактором риска (Van den Belt-Dusebout et al., 2006; 2007).

(215) На индуцированную облучением кардиопатологию у больных раком может оказывать влияние дополнительная системная терапия. Комбинированный режим лечения все чаще используется для лечения рака, но, как известно, несколько обычно используемых средств являются кардиотоксичными (например, антрациклины и трастузумаб). В то время как кардиотоксичность* после лучевой терапии обычно наблюдается в течение 5–10 лет после лечения, токсичность, связанная с приемом антрациклинов, отмечается через значительно более короткие временные интервалы. Непосредственной причиной кардиотоксичности, вызванной антрациклинами, является повреждение миоэпителия, которое в большой степени зависит от накопленной дозы лекарственного препарата (Steinherz, 1997; Kremer et al., 2001). Исследование лиц с длительным периодом выживания после лимфомы Ходжкина показало, что терапия, включавшая антрациклин, еще больше повышала риск застойной сердечной недостаточности и повреждений клапанов сердца по сравнению с применением одной только лучевой терапии [ОР = 2,8 (95% ДИ 1,1–5,5) и 2,1 (95% ДИ 1,3–3,5) соответственно] (Aleman et al., 2007). Риск развития инфаркта миокарда и стенокардии не был увеличен после применения антрациклинов. Исследование Myrehaug et al. (2008) также позволило предположить, что риск клинически выраженной кардиотоксичности после лечения лимфомы Ходжкина, включавшего применение как доксорубицина, так и медиастнальной радиотерапии, может быть выше, чем выявленный в предыдущих исследованиях риск применения одной лишь радиотерапии. Лечение антрациклином было определено как неза-

---

* Под кардиотоксичностью понимают разнообразные нарушения функции сердца в результате воздействия факторов химической (в данном случае таксаны) или физической природы (например, ионизирующее излучение) (примеч. ред.).

висимый фактор риска смерти от сердечно-сосудистых нарушений, регистрируемых у лиц с долгим периодом выживания после детского рака (Tukenova et al., 2010), но в этом исследовании не было отмечено значимого взаимодействия между облучением и химиотерапией.

(216) Риск сердечно-сосудистых заболеваний также может быть увеличен под влиянием косвенных эффектов лучевой терапии, например, облучение левой почки во время облучения парааортальной области и селезенки может привести к артериальной гипертензии (Verheij et al., 1994). Основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как артериальная гипертензия, диабет, гиперхолестеринемия, избыточный вес и курение, вероятно, также увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных, получающих лучевую терапию (Glanzmann et al., 1994; Bowers et al., 2005; Harris et al., 2006; Hooning et al., 2007). В настоящее время нет ответа на вопрос о том, отличается ли профиль сердечно-сосудистых факторов риска у больных, получающих лечение по поводу злокачественных новообразований, от профиля, отмеченного у населения в целом.

(217) Предполагается, что в будущем сердечно-сосудистая патология, связанная с лучевой терапией и/или химиотерапией, изменится. С одной стороны, можно ожидать, что токсичность снизится вследствие совершенствования технических средств, используемых для снижения дозы на сердце и крупные кровеносные сосуды. С другой стороны, более часто будут использоваться методы комбинированной терапии. Лечебный план комбинированной терапии, включающей кардиотоксическую системную терапию антрациклинами, таксанами и такими новыми препаратами, как трастузумаб, могут влиять на частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, модуляция интенсивности лучевой терапии на более ранних стадиях злокачественных новообразований, например, применение метода «ваяния дозы» (dose-sculpting), позволяющего направить более высокие дозы на опухоль в случае рака легкого, но при этом минимизировать или исключить воздействие этих доз на другие ткани и органы, может повысить долгосрочное выживание и привести к повышению числа пациентов, находящихся в зоне риска развития радиационно-индуцированной патологии сердца. Вследствие высокой заболеваемости раком легкого пациенты с этим диагнозом составляют многочисленную когорту, члены которой умерли от рака, но у которых также могли бы в будущем развиться радиационно-индуцированные сердечно-сосудистые заболевания.

*Эффекты дозы и объема*

(218) В тканях с медленным метаболизмом, таких как сердце, риск радиационно-индуцированного поражения в большой степени зависит от дозы на фракцию или от мощности дозы. Анализ клинических данных относительно перикардита, развившегося после лучевой терапии, указывает на низкий показатель отношения $\alpha/\beta$ (2,5 Гр), который соответствует показателю 2–4 Гр, полученному в исследованиях на животных (McChesney et al., 1988; Gillette et al.,1989; Schultz-Hector, 1992). Это является признаком того, что высокодозовые фракции будут оказывать более сильное повреждающее действие на сердце, чем низкодо-

зовые (при такой же суммарной дозе), и действительно в публикациях присутствуют сообщения о росте числа осложнений у больных лимфомой Ходжкина, получающих 3×3,3 Гр в неделю, по сравнению с пациентами, получающими 4×2,5 Гр в неделю, при одинаковой кумулятивной дозе (Cosset et al., 1988).

(219) Оценивая зависимость между дозой облучения и риском повреждения сердца, следует учитывать как дозу на фракцию, так и объем облучаемых тканей сердца. При послеоперационном раке молочной железы, например, молочная железа обычно облучается в дозе 50 Гр по 2 Гр на фракцию, и ложе опухоли часто облучается, по крайней мере, в дозе 66 Гр по 2 Гр на фракцию. Однако только небольшая часть сердца подвергается воздействию высоких доз (в зависимости от методики лечения и локализации опухоли). Schultz-Hector и Trott (2007) установили, что после корректировки на эффекты фракционирования с использованием линейно-квадратичной модели и допускаемого отношения $\alpha/\beta$, равного 1–3 Гр, эквивалентные однократные дозы, усредненные на все сердце, составляют обычно 1–2 Гр. Они заключили, что после такой корректировки на эффекты фракционирования и объема оценки риска заболеваний сердца после лучевой терапии по поводу рака молочной железы находятся в том же диапазоне, что и оценки, полученные в исследованиях лиц, переживших атомную бомбардировку (Preston et al., 2003), и в исследованиях язвенной болезни (Carr et al., 2005). Однако в результате более строгих статистических оценок гетерогенности между эпидемиологическими исследованиями после воздействия низких и умеренных доз излучения был сделан вывод о том, что значительная гетерогенность между исследованиями оставалась даже после корректировки на фракционирование дозы облучения (Little et al., 2010). Таким образом, представляется разумным оценить зависимость «доза-ответ» для повреждения сердца отдельно для различных облучившихся популяций.

(220) Объем тканей сердца, включенных в область облучения, влияет на риск кардиопатологии, хотя существует еще много неопределенностей относительно зависимости между эффектами дозы и объема. В литературе появились данные о снижении повышенного риска смерти не только от инфаркта миокарда, но и от других сердечно-сосудистых заболеваний у больных лимфомой Ходжкина после частичного экранирования сердца и использования общей, фракционированной, медиастинальной дозы в пределах <30 Гр (Hancock et al., 1993). За последние 20 лет методики лучевой терапии значительно усовершенствовались, обеспечивая более однородное распределение дозы и снижение риска токсичности (Lee et al., 1995). Для перикардита значения дозы $TD_{5/5}$ (суммарная доза для 5-летней 5%-й заболеваемости), составившие 60 Гр, 45 Гр и 40 Гр, были оценены для облучения одной трети, двух третей и всего сердца дозами по 2 Гр на фракцию (Emami et al., 1991). Однако более низкие средние дозы на сердце, равные 26–27 Гр, как впоследствии обнаружилось, были прогностическими в отношении перикардита у больных, облученных по поводу рака пищевода (Martel et al., 1998; Wei et al., 2008). Было отмечено, что объем сердца, облучаемого в дозе 30 Гр ($V_{30}$), также являлся прогностическим фактором с 13% и 73% заболеваемостью перикардитом при $V_{30}$<46 % по сравнению с >46 % (Wei et al., 2008).

(221) Эффекты «доза-объем» для отдаленной смертности от заболеваний сердца были проанализированы у больных лимфомой Ходжкина и раком молочной железы (Gagliardi et al., 2001, 2010). Анализ показывает меньшую зависимость риска повреждения от облученного объема, чем было отмечено для перикардита. Предсказанный показатель NTCP (normal tissue complication probability – вероятность осложнений в нормальных тканях) варьировал приблизительно от 7 до 20% при облучении от одной трети до всего объема в дозе 40 Гр (суммарная фракционированная доза). Далее модели NTCP прогнозировали, что если <10% сердца подвергается воздействию 25 Гр (фракционированно), тогда вероятность летальности, вызванной болезнями сердца за 15-летний период, составляет <1% (Gagliardi et al., 2010). Имеются также некоторые указания на эффект объема в исследованиях, указывающих на то, что уровень дозы облучения левого желудочка является неблагоприятным прогностическим фактором отдаленной радиационно-индуцированной болезни сердца (Levitt, 1992; Rutqvist et al., 1992; Girinsky et al., 2000; Marks et al., 2005).

(222) Несколько исследований, использующих функциональную визуализацию, показали миокардиальные перфузионные изменения в относительно короткие периоды времени после облучения (<5 лет) (Gyenes et al., 1996; Seddon et al., 2002; Marks et al., 2005). Самое крупное из этих исследований показало, что частота возникновения дефектов перфузии была, очевидно, связана с объемом левого желудочка, вовлеченного в поле облучения; снижение перфузии составило 10–20% сравнительно с 50–60% для облучения <5% и >5% объемов левого желудочка, соответственно (Marks et al., 2005). Хотя связь между этими нарушениями и последующим клиническим заболеванием сердца можно предполагать, наличие ее еще не доказано.

(223) В настоящее время предпринимаются серьезные усилия с целью использования средств планирования лечения с помощью виртуальной симуляции и компьютерной томографии (КТ) для оценки доз на различные части сердца для методик терапии рака молочной железы, использовавшихся в прошлом (Taylor et al., 2007) и в настоящее время (Nieder et al., 2007a), и их корреляции с рисками кардиотоксичности. Сейчас уже ясно, что современное, основанное на КТ планирование лучевой терапии рака молочной железы может уменьшить средний объем сердца, получающий >50% дозы на опухоль, до <6% объема, по сравнению приблизительно с 25% объема в более ранних исследованиях (Gaya и Ashford, 2005).

*Радиационные повреждения крупных (основных) артерий*

(224) Пациенты с диагнозом рака мозга и шеи, получающие высокие дозы облучения в диапазоне 60–70 Гр фракциями по 2 Гр, находятся под значительно повышенным риском стеноза сонной артерии, сниженного кровотока и утолщения внутренней оболочки (IMT), который является ранним атеросклеротическим маркером. В одном из проспективных исследований было определено, что коэффициент прогрессии утолщения внутренней оболочки у больных, облученных по поводу рака мозга и шеи, составляет величину в 21 раз большую, чем та, которую можно ожидать у населения в целом (Muzaffar et al., 2000). Исследова-

ния, сравнивающие левостороннее и правостороннее IMT в сонных артериях пациентов, получивших одностороннее облучение, подтверждают, что увеличение IMT связано с дозой облучения, а не с системными факторами в этой группе пациентов с высоким риском (Dorresteijn et al., 2005; Martin et al., 2005).

(225) Пациенты, перенесшие операцию рассечения шеи, находятся под значительно большим риском развития ипсилатерального стеноза сонной артерии после радиотерапии, чем пациенты, которым такую операцию не делали (Brown et al., 2005). Повышение риска, ассоциированное с рассечением шеи, может быть связано с разрывом сосудов vasa vasorum, который неизбежно имеет место при скелетировании сосудов. Фактически радиационное поражение vasa vasorum может также быть важным для патогенеза поражений больших артерий, включая стеноз сонной артерии (Murros and Toole, 1989; Zidar et al., 1997).

(226) Значительное увеличение риска инсульта было описано у взрослых пациентов, получающих лучевую терапию по поводу рака мозга и шеи (60–70 Гр), с ОР в диапазоне 2–9, в зависимости от периода последующего наблюдения и возраста на время облучения (Dorresteijn et al., 2002; Haynes et al., 2002; Scott et al., 2009). Например, Dorresteijn et al. (2002) показали, что ОР для развития инсульта составил 3,7 (95% ДИ 1,3–8,0) для периода наблюдения <10 лет, по сравнению с 10,1 (95% ДИ 4,4–20,0) для периода наблюдения >10 лет. Риск инсульта также значительно повышен у пациентов с длительным периодом наблюдения после детской лейкемии (ОР = 5,9; 95% ДИ 2,6–13,4) или после опухолей мозга, получавших >30 Гр лучевой терапии на череп (ОР = 38; 95% ДИ 17,6–79,9) (Bowers et al., 2006). Последнее исследование продемонстрировало зависимость между дозой облучения и ОР для инсульта со значительно более высокими рисками от доз на череп в >50 Гр по сравнению с дозами в 30–50 Гр. Два обширных исследования выявили увеличение риска инсульта у больных лимфомой Ходжкина, получавших лучевую терапию. Проведенное силами нескольких институтов когортное исследование было посвящено изучению заболеваемости инсультом у выживших после лимфомы Ходжкина в детстве (средняя доза – 40 Гр, средний возраст на момент терапии 13,8 лет) (Bowers et al., 2005). Частота инсульта по данным опроса пациентов была значительно выше по сравнению с данными, полученными для контрольных групп сибсов (ОР = 4,3; 95% ДИ 2,0–9,3). Данные о несколько более низком риске клинически верифицированного инсульта (SIR 2,2; 95% ДИ 1,7–2,8) и преходящего приступа ишемии (TIA) (SIR = 3,1; 95% ДИ 2,2–4,4) представлены в недавно опубликованном анализе пожилых пациентов, облученных по поводу лимфомы Ходжкина (De Bruin et al., 2009). В этом исследовании только 25% пациентов были в возрасте <20 лет на время лечения; причем у членов этой младшей группы был более высокий риск цереброваскулярных нарушений, чем в целом в когорте (SIR = 3,8; 95% ДИ 1,6–7,4 для инсульта и 7,6; 95% ДИ 2,4–17 для TIA). Систематический обзор, включающий данные о 6908 пациентах из числа представленных лечебными учреждениями, и анализы когорт, основанные на сравнении частоты цереброваскулярных нарушений у облученных относительно необлученных пациентов, показали значительно повышенный риск 9,0 (95% ДИ 4,9–16,7) после радиотерапии на шейную и надключичную области (Scott et al., 2009).

(227) Нет единого мнения относительно того, является ли облучение значительным фактором риска развития инсульта у больных раком молочной железы. В соответствии с результатами одного из наблюдений существует незначительное увеличение риска цереброваскулярных приступов среди 820 больных с ранней стадией рака молочной железы, получавших лечение с использованием современного оборудования для лучевой терапии (Jagsi et al., 2006). Намного более крупное популяционное исследование, включающее >25 000 женщин с диагнозом рака молочной железы, показало небольшой, но значимый рост заболеваемости ишемическим инсультом (ОР = 1,1; 95% ДИ 1,07–1,17), но не было отмечено никакого увеличения риска кровоизлияния в мозг по сравнению с населением в целом (Nilsson et al., 2005). Однако в публикации не содержалось какой-либо информации об индивидуальных графиках лечения или сердечно-сосудистых факторах риска, что мешает оценить роль облучения. В результате исследования инсульта после лечения рака молочной железы в рамках исследования «случай-контроль» (Nilsson et al., 2009) лучевая терапия на внутреннюю грудную цепочку лимфоузлов и надключичные узлы показала незначительное увеличение риска инсульта [отношение шансов (ОШ) 1,3; 95% ДИ 0,8–2,2)] по сравнению с группой, не получавшей лучевую терапию, хотя объединенный анализ данных радиотерапии на внутригрудные лимфатические узлы и надключичные узлы по сравнению со случаями отсутствия радиотерапии или при применении радиотерапии, но с исключением внутренней цепочки и надключичных узлов, показал значительное увеличение (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,1–2,8). Напротив, другое крупное когортное исследование (>4 000 больных с 10-летним наблюдением после рака молочной железы), целью которого было непосредственное изучение риска ишемического инсульта в связи с терапией рака молочной железы, также не показало увеличения риска, связанного с лучевой терапией, хотя наблюдалось увеличение риска, связанного с гормональной терапией (Hooning et al., 2006). Совместный метаанализ EBCTCG данных 46 рандомизированных исследований также показал, что риск инсульта не был значительно увеличен после лучевой терапии (Clark et al., 2005). Возможно, что рост числа инсультов, о котором сообщалось в некоторых исследованиях по данным наблюдений, может быть вызван ошибкой отбора пациентов или влиянием мешающих факторов.

*Интракоронарная брахитерапия*

(228) За последние десятилетия лечение коронарной болезни сердца изменилось, перейдя от медикаментозного к перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластике (PTCA), имплантации коронарных стентов, имплантации стентов с элюирующим лекарственным покрытием и интракоронарной брахитерапии (Dawkins et al., 2005). Обоснованием для использования ионизирующего излучения с целью предотвращения рестеноза является понимание того, что неоинтимальная гиперплазия представляет собой пролиферативную реакцию на перкутанную транслюминальную коронарную ангиопластику (PTCA) и стентирование (Sindermann et al., 2004). Облучение является потенциально эффективным средством решения проблемы такого ответа. Испытания интралюминаль-

ного облучения с использованием либо радиоизотопного стента, либо интралюминальной брахитерапии дали существенные результаты, вплоть до 4-кратного снижения рестеноза после однократного облучения в дозе 10 Гр на стенку сосуда. Несколько исследований демонстрируют некоторый благоприятный эффект от гамма- и бета-излучателей для лечения рестеноза внутри стентов, но такой эффект отмечают не все исследователи.

(229) Иная ситуация сложилась с лечением вновь диагностированного стеноза радиоактивными стентами или интралюминальной брахитерапией. Исследователи либо обнаруживали аневризматические изменения сосудов, краевые эффекты (рестеноз по краям стентов), либо просто не смогли показать какой-либо эффект предупреждения рестеноза. Считается, что краевой рестеноз является результатом снижения дозы излучения на краях стентов. Предположили, что это явление может действовать как пролиферативный стимул (как это происходит при использовании клеточных культур) на клетки гладкой мускулатуры сосудистой стенки, что приводит к образованию неоинтимы на месте краев стентов после применения более низких доз излучения. После коронарной брахитерапии также наблюдались поздний артериальный тромбоз и окклюзия сосудов. Исследования на животных продемонстрировали снижение функции эндотелиальных клеток и неполное восстановление эпителиального слоя 6 месяцев спустя. Это, наряду с устойчивым отложением фибрина и непрерывным рекрутингом тромбоцитов, вероятно, способствует риску развития позднего тромбоза (Farb et al., 2003).

(230) Проблемы защиты от облучения и краевые эффекты при использовании радиоактивных стентов привели к разработке стентов, элюирующих лекарственные препараты, широко использующихся в настоящее время. В соответствии с этим были получены данные о нарушениях формирования неоинтимы в ряде артерий, включая бедренные и коронарные, при использовании моделей животных, а также у больных. Метаанализ данных рандомизированных испытаний для оценки результатов применения сосудистой брахитерапии или стентов с лекарственным покрытием для лечения рестеноза коронарной артерии показал, что сосудистая брахитерапия увеличивала долгосрочный эффект ангиопластики сравнительно с эффектом использования одних металлических стентов без лекарственного покрытия. Судя по результатам кратковременного последующего наблюдения, стенты с элюированием лекарства оказывали схожие с брахитерапией эффекты (Oliver et al., 2007). Хотя данные кратковременных наблюдений представляются перспективными, интракоронарная брахитерапия широко не используется (Thomas, 2005). Кроме того, все еще недостаточно данных о результатах долгосрочных наблюдениий после интракоронарной брахитерапии и использования стентов с лекарственным покрытием.

### 2.5.4. Экспериментальные данные и механизмы повреждения

(231) Повреждение сосудистого эндотелия крупных артерий повышает риск атеросклероза, сосудистого стеноза и тромбоэмболии (Stewart et al., 1995; Veinot and Edwards, 1996; Adams and Lipshultz, 2005). Ранние воспалительные измене-

ния в эндотелиальных клетках облученных крупных сосудов приводят к адгезии и миграции моноцитов в субэндотелиальное пространство. При наличии повышенных уровней холестерина эти вторгшиеся моноциты трансформируются в активированные макрофаги, которые поглощают липиды и формируют жировые полосы в интиме, запуская, таким образом, процесс атеросклероза. Крупные артерии, такие как коронарные и сонные артерии, наиболее подвержены формированию атеросклеротических бляшек, особенно в местах бифуркации (места ветвления). Пролиферация миофибробластов также стимулируется продукцией воспалительных цитокинов, что приводит к дальнейшему уменьшению просвета артерий.

(232) Экспериментальные исследования на животных показали, что дозы облучения ≥2Гр ассоциируются с повышенной экспрессией различных воспалительных цитокинов и адгезивных молекул в эндотелиальных клетках как микрососудистой сети, так и крупных сосудов (Schultz-Hector and Trott, 2007; Little et al., 2008). В сочетании с повышенными уровнями холестерина они ускоряют развитие атеросклероза, приводя к увеличению размера и количества атеросклеротических повреждений и предрасполагая к формированию насыщенной макрофагами нестабильной бляшки вместо коллагеновой стабильной. В местах таких повреждений с большей вероятностью происходят разрывы, что приводит к сердечному приступу или инсульту с летальным исходом (Vos et al., 1983; Tribble et al., 1999; Pakala et al., 2003; Stewart et al., 2006).

(233) По контрасту было установлено, что у крыс дозы на все тело, равные 0,1–0,6 Гр, ингибируют адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам (Arenas et al., 2006), а дозы в диапазоне 0,025–0,05 Гр оказывают некоторое протективное воздействие в отношении развития атеросклероза у мышей линии ApoE-/-, особенно при низких мощностях доз (Mitchel et al., 2011). Это предполагает наличие нелинейной зависимости «доза-ответ» в случае радиационно-индуцированного атеросклероза, что может иметь отношение к некоторым эпидемиологическим наблюдениям защитного сердечно-сосудистого эффекта вследствие очень низких доз (0,2 Зв) профессионального облучения (Vrijheid et al., 2007).

(234) В сердце причиной радиационно-индуцированных повреждений миокарда является, прежде всего, повреждение микроциркуляторного русла, приводящее к воспалительным и тромботическим изменениям, потере капилляров, очаговой ишемии и интерстициальному фиброзу после воздействия высоких доз (Adams et al., 2003; Schultz-Hector and Trott, 2007). Радиационно-индуцированное заболевание клапанов не может быть объяснено повреждением капилляров, поскольку в клапанах отсутствуют кровеносные сосуды. Однако возможно, что это повреждение является следствием позднего повреждения окружающего миокардиального эндотелия, приводящего к фиброзу. Не ясно, связаны ли нарушения проводимости и аритмия, которые часто наблюдаются после облучения (Adams et al., 2004), с автономной дисфункцией или они компенсируют пониженную функцию сердца.

(235) После больших доз на сердце (>40 Гр фракционированными дозами) острый перикардит (богатый белками экссудат в перикардиальном мешке) наиболее вероятно развивается в течение шести месяцев. Он может со временем разрешиться, но может прогрессировать и привести к отложению фибрина и вызвать утолщение перикардиального мешка и хронический стенозирующий перикардит.

(236) После более низких доз самыми ранними морфологическими изменениями, отмечаемыми в облученном сердце, являются изменения функции капиллярных эндотелиальных клеток, приводящие к адгезии лимфоцитов и экстравазации. За этим следуют формирование тромбов, обструкция микрососудов и снижение плотности капилляров, сопровождаемые потерей эндотелиального маркера щелочной фосфатазы (Fajardo and Stewart, 1970; Lauk, 1987; Schultz-Hector, 1992; Fajardo et al., 2001). Хотя остающиеся капиллярные эндотелиальные клетки отвечают на повреждение увеличенной пролиферацией (Lauk and Trott, 1990), этого недостаточно для того, чтобы сохранить надлежащую микроваскулярную функцию. Прогрессивное снижение числа проходимых капилляров, в конечном счете, приводит к ишемии, миокардиальному некрозу клеток и фиброзу.

(237) Перерождение миокарда, наблюдаемое приблизительно через 10 недель после облучения, совпадает с первыми признаками снижения функции сердца у крыс. Однако дальнейшее снижение функции происходит лишь незадолго до начала летальной застойной сердечной недостаточности несмотря на увеличивающуюся дегенерацию миокардиальной массы (Schultz-Hector, 1992). По контрасту как ударный объем сердца, так и миокардиальная сократимость снижаются намного быстрее в расслабленном сердце *ex vivo* (Franken et al., 1997). Это, вероятно, объясняется компенсаторными механизмами, действующими *in vivo* и маскирующими степень функционального повреждения.

(238) Экспериментальные исследования указывают на то, что радиационное поражение капиллярной сети является важным фактором дегенерации миокарда и сердечной недостаточности после облучения (Schultz-Hector and Trott, 2007). Этот факт подтверждается клиническими исследованиями, которые демонстрируют локальные перфузионные дефекты у больных бессимптомным раком молочной железы через 6 месяцев – 5 лет после лучевой терапии (Gyenes et al., 1996; Seddon et al., 2002; Marks et al., 2005). Экспериментальные исследования на кроликах, крысах и собаках также показали, что высокие однократные дозы (16–20 Гр) на сердце вызывают экссудативный перикардит в течение 70–100 дней (Fajardo and Stewart, 1970; Gavin and Gillette, 1982; Lauk et al., 1985; McChesney et al., 1988). Это сопровождается отеком, фиброзным утолщением и склеиванием эпикарда и перикарда и, вероятно, является следствием повреждения и гибели мезотелиальных клеток.

(239) Описанные выше микроциркулярные изменения и ускоренное развитие атеросклероза являются, вероятно, основной причиной радиационно-индуцированных сердечно-сосудистых повреждений после облучения в диапазоне доз от средних до высоких на часть сердца или на весь орган, как при радиотерапии грудной клетки. Представляется вероятным, однако, что другие меха-

низмы ответственны за индуцирование сердечно-сосудистых эффектов после облучения всего тела при гораздо более низких дозах. Устойчивые повышения числа провоспалительных цитокинов и нарушения опосредованного Т-клетками иммунитета, как это наблюдалось у лиц, переживших атомную бомбардировку (Kusunoki et al., 1999; Yayashi et al., 2003), вполне могут быть вовлечены. Кроме того, было постулировано, что радиационно-индуцированная геномная недостаточность (Schultz-Hector and Trott, 2007) или гибель моноцитов и повышение уровней моноцит-хемоаттрактантантного протеина 1 (Little et al., 2010) могут играть роль в инициации и прогрессировании атеросклероза после облучения в низких дозах.

### 2.5.5. Резюме

(240) Данные, полученные в результате исследования когорты LSS, состоящей из лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии, указывают на избыточный риск летальности от заболеваний органов кровообращения. Избыточный относительный риск (ИОР/Гр), рассчитанный по линейной модели, составляет 0,14 на 1 Гр (95% ДИ: 0,06–0,23) для заболеваний сердца в целом (коды МКБ 9-го пересмотра: 390–398, 402, 404, 410–429) и 0,09 (95% ДИ: 0,01–0,17) для цереброваскулярных болезней (коды МКБ9: 430–438) в течение периода 1950–2003 гг. Форма дозового ответа соответствует линейной, линейно-квадратичной и квадратичной зависимостям, хотя данные, касающиеся болезней сердца, отражают скорее линейную зависимость. Для болезней сердца наилучшей оценкой порога эффекта дозы является 0 Гр (то есть отсутствие порога; 95% ДИ: <0–0,5 Гр), а для цереброваскулярных болезней он равен соответственно 0,5 Гр.

(241) Избыточный риск заболеваний органов кровообращения был также выявлен в некоторых других (хотя и не всех) популяциях с аварийным или профессиональным общим облучением тела, но при этом существует значительная гетерогенность связей между дозой излучения и болезнями органов кровообращения, обусловленная, по крайней мере частично, мешающими эффектами. Отмечается значительная неопределенность относительно формы кривой, описывающей зависимость реакции от доз <0,5 Gy.

(242) Избыточные риски болезней сердца регистрировались у пациентов, получавших лучевую терапию с применением расчетных средних доз на сердце в 1–2 Гр (однократный эквивалент дозы после поправки на результаты фракционирования). Избыточные риски сердечно-сосудистых заболеваний становятся явными только через 10–20 лет после облучения в низких дозах. Необходимы более длительные периоды последующего наблюдения для оценки риска.

(243) Радиационно-индуцированная болезнь сердца может развиваться также в результате повреждения капилляров миокарда, которое вызывает очаговую дегенерацию миокарда, сопровождаемую фиброзом и ускорением развития атеросклероза в крупных кровеносных сосудах.

## 2.6. Глаз

### 2.6.1. Анатомические особенности и пролиферативная организация

(244) Хрусталик представляет собой оптически прозрачную, лишенную сосудов ткань, получающую питание от окружающих ее водянистых и стекловидных жидкостей (Harding and Crabbe, 1984). Анатомическое строение хрусталика уникально – с его единственным слоем эпителиальных клеток, обращенным к роговице внешним слоем, содержащим предшественников подлежащих клеток волокон хрусталика (Horwitz et al., 1992). Хрусталик полностью покрыт базальной мембраной, которая называется капсулой хрусталика. Прозрачность хрусталика зависит от правильной дифференциации клеток волокон хрусталика от пролиферирующей подгруппы одинарного слоя эпителиальных клеток на передней поверхности хрусталика. В течение жизни эпителиальные клетки, расположенные на периферии хрусталика, в герминативной зоне, делятся и дифференцируются в зрелые клетки волокон хрусталика. Эти окончательно дифференцированные клетки, не содержащие ядер или митохондрий, зависят от лежащего сверху слоя эпителиальных клеток в отношении транспорта питательных веществ, выработки энергии и защиты от вредоносных факторов. Хотя этот процесс значительно замедляется в пубертатном периоде, хрусталик продолжает расти в течение всей жизни и в конце концов утраивает свой вес (Kleiman and Worgul, 1994). Вследствие уникальной анатомии хрусталика существует вероятность того, что нарушение целостности слоя эпителиальных клеток может привести к развитию катаракты (Cogan et al., 1952; von Sallmann, 1957; Worgul et al., 1989).

(245) С ранних стадий эмбриогенеза рост хрусталика полностью определяется пролиферацией небольшой полосы шириной приблизительно в 60 клеток, расположенной у экватора хрусталика, в так называемой герминативной зоне (GZ). Митотический индекс клеток, расположенных впереди этой зоны, в центральной зоне, незначителен (von Sallman et al., 1962; McAvoy, 1978), но эти клетки в центральной зоне играют важную роль в поддержании метаболизма и гомеостаза хрусталика (Kuck, 1970). После окончательного деления клетки GZ мигрируют к экватору и выстраиваются правильными рядами, называемыми меридиональными рядами. Здесь они начинают дифференцироваться в зрелые клетки волокон хрусталика. Поскольку митоз длится всего 1 час и с учетом того, что эпителиальная популяция хрусталика человека остается постоянной с 2-недельного возраста (von Sallman,1957), один слой новых клеток волокон создается приблизительно каждые 8 часов. Характерно, что эти явления наблюдаются в хрусталиках всех млекопитающих. По мере старения темп образования волокон снижается, но никогда не прекращается (Harding et al., 1971).

### 2.6.2. Развитие катаракты

*Предпосылки*

(246) Основной патологией хрусталика является его помутнение, называемое катарактой на поздней стадии развития (van Heynigen, 1975). В зависимости

от анатомической локализации в хрусталике различают три преобладающие формы катаракты: кортикальные, поражающие внешние, сравнительно недавно образовавшиеся клетки волокон хрусталика; ядерные, развивающиеся сначала во внутренних эмбриональных и фетальных клетках волокон хрусталика; и заднекапсулярные (PSC), развивающиеся вследствие дисплазии эпителиальных клеток промежуточной зоны и приводящие к помутнению заднего полюса (Kuszak and Brown, 1994).

(247) Во всем мире основной причиной слепоты является катаракта, особенно в бедных странах, где хирургическое лечение часто является недоступным (Shichi, 2004; Thylefors, 1999; WHO Programme Advisory Group, 1989). В мире существует свыше 25 миллионов слепых и 119 миллионов человек с нарушениями зрения (Thylefors et al., 1995; Thylefors, 1999; Arnold, 1998; WHO, 2004). Признаки помутнения хрусталика выявляются более чем у 96% населения старше 60 лет (Luntz, 1992). Единственным методом лечения катаракты является хирургическая операция по удалению хрусталика, процедура, которая, например, поглощает 12% бюджета программы Medicare в целом в США и 60% всех расходов Medicare на проблемы, связанные с нарушением зрения у населения США (Stark et al., 1989; Ellwein et al., 2002). С учетом увеличения продолжительности жизни можно ожидать, что нагрузка на систему социального обеспечения, связанная с хирургическим лечением катаракты, в будущие годы возрастет (Kupfer, 1985; WHO, 1997; Congdon et al., 2004; EDPR Group, 2004).

(248) Хрусталик глаза является одной из наиболее радиочувствительных тканей организма (Brown, 1997; Ainsbury et al., 2009). При сравнении радиочувствительности различных тканей глаза детектируемые изменения хрусталика отмечаются в диапазоне доз 0,2–0,5 Гр, тогда как другие виды глазной патологии в других тканях развиваются при остром или фракционированном облучении в диапазоне 5–20 Гр.

(249) Воздействие радиации на глаз приводит к характерным изменениям в хрусталике, включая развитие катаракты (Cogan and Donaldson, 1951; ICRP, 1969; Merriam and Worgul, 1983; NCRP, 2000; Kleiman, 2007). В начальной стадии помутнения хрусталика зрительные нарушения обычно не развиваются, но тяжесть таких явлений может прогрессировать в зависимости от дозовых нагрузок и времени до таких нарушений зрения, при которых необходима хирургическая операция (Merriam et al., 1983; Lett et al., 1991; NCRP, 2000; Neriishi et al., 2007). Между латентным периодом развития таких изменений и дозой облучения существует обратная связь.

(250) Несмотря на имеющееся подробное описание развития радиационно-индуцированной катаракты (Bellows, 1944; Ham, 1953; Lerman, 1962; Radnot, 1969; Bateman, 1971; Merriam et al., 1972; Worgul and Rothstein, 1977; Koch and Hockwin, 1980), все еще сохраняются значительные неопределенности, связанные с дозовой зависимостью развития радиационной катаракты, что не может не беспокоить специалистов в области оценки риска. Современные рекомендации по глазным заболеваниям основаны на идее о том, что катарактогенез является детерминированным процессом, требующим пороговой дозы для развития помутнения хрусталика (ICRP, 1991ab; NCRP, 2000). МКРЗ опубликовал вели-

чины пороговых доз для детектируемых помутнений, включая 5 Зв для хронического облучения и 0,5–2,0 Зв для острого (ICRP, 2007). МКРЗ и NCRP представили следующие величины пороговых доз для нарушений зрения: 2–10 Зв при единичном кратковременном воздействии и >8 Зв при протрагированном облучении (ICRP, 2007; NCRP, 1989). Тем не менее, в своих последних рекомендациях МКРЗ (2007) заявляет, что «в соответствии с данными проведенного недавно исследования можно предполагать, что хрусталик глаза может быть более радиочувствительным, чем считали раньше. Однако следует подождать новых данных относительно связи радиочувствительности глаза с нарушениями зрения».

(251) Данные, полученные в последние годы, позволили предположить наличие повышенного риска развития катаракты в популяциях, облученных в низких дозах ионизирующей радиации, в более низких дозах, чем предполагаемые пороговые дозы. Например, зависящее от дозы помутнение хрусталика было отмечено в связи с облучением в дозах значительно ниже 2 Гр у лиц, проходивших обследование методом компьютерной аксиальной томографии (CAT-сканированием) (Klein et al., 1993), или у пациентов, лечившихся радиотерапией (Wilde and Sjostrand, 1997; Hall et al., 1999), астронавтов (Cucinotta et al., 2001; Rastegar et al., 2002; Chylack et al., 2009), лиц, выживших после атомной бомбардировки (Nakashima et al., 2006; Neriishi et al., 2007), жителей загрязненных жилищ (Chen et al., 2001b, Hsieh et al., 2010), лиц, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС (Day et al., 1995; Worgul et al., 2007), радиотехнологов (Chodick et al., 2008), интервенционных радиологов (Junk et al., 2004) и интервенционных кардиологов (Kleiman et al., 2009; Vañó et al., 2010). Эти эпидемиологические исследования людей, а также последние исследования экспериментальной радиационной катаракты у животных указывают на возможность развития катаракты в результате существенно более низких доз ионизирующей радиации, чем предполагали раньше. Эти наблюдения дают основание предполагать возможные последствия у людей, принимающих радиотерапевтическое лечение или диагностические процедуры, а также у лиц, облучающихся в связи с профессиональной деятельностью, таких как интервенционные медработники, рабочие ядерных предприятий и астронавты.

(252) Однако не все последние исследования указывают на более низкий порог дозы для развития радиационной катаракты. Глазные исследования в Блу-Маунтинз (The Blue Mountains Eyestudy) (Hourihan et al., 1999) не выявили связи между радиационным воздействием на пациентов, обследуемых КТ-сканированием, и распространенностью катаракты, хотя эти дозы были, вероятно, ниже 10 сГр, и пороговая доза между 0,10 и 0,50 Гр не исключается. Аналогично Chmelevsky и его сотрудники (1988) отвергли концепцию нулевой пороговой дозы для помутнения хрусталика у больных, лечившихся $^{224}$Ra. Гуськова (1999) в своем обзоре данных по Российской ядерной промышленности отметила, что хроническое воздействие ионизирующей радиации в кумулятивных дозах ниже 2 Гр не приводило к развитию катаракт.

(253) Концепция пороговой дозы имеет критическое значение не только для оценки риска, но также для теории, рассматривающей патологические механиз-

мы радиационной катаракты. Следует отметить, что более ранние исследования радиационной катаракты, основывавшиеся на краткосрочных периодах наблюдения, не учитывали увеличение латентного периода по мере снижения дозы, не располагали достаточно чувствительным методом для выявления ранних изменений в хрусталике, и, кроме того, у них было относительно мало пациентов с дозами ниже нескольких Гр (Leinfelder and Kerr, 1936; Cogan and Dreisler, 1953; Cogan et al., 1962; Merriam and Focht, 1962). Необходимо также отметить, что для методов описания радиационно-индуцированных катаракт характерна существенная гетерогенность. Исследования катаракт проводили с использованием ретроиллюминации, офтальмоскопии, обычной щелевой лампы и визуализации с использованием шемпфлюгкамеры. При проведении эпидемиологических исследований использовались опросы, медицинские описания помутнений хрусталиков или частоты операций по удалению хрусталиков. Использовались разные системы анализа помутнений хрусталика, включая: LOCSII, LOCSIII, Merriam-Focht, модифицированная Merriam-Focht, Focal Lens Defects (FLD) и ряд других методик. Следует также признать, что среди клиницистов и исследователей наблюдается разнообразие мнений относительно точного клинического определения радиационной катаракты, а также относительно того, все ли детектируемые катаракты по прошествии достаточного времени будут прогрессировать и сформируются как катаракты, вызывающие нарушение зрения. И, наконец, следует признать, что целью радиационной защиты является предотвращение клинически значимых эффектов повреждения тканей, ограничить эффекты до приемлемых уровней, корректируемых социальной защитой. Действующие в настоящее время правила основаны на радиационных воздействиях в земных условиях. Поскольку облучение в космосе относительно трудно снизить и невозможно устранить полностью, для астронавтов установлены более высокие годовые дозы, чем дозы, определенные для рабочих ядерных предприятий на Земле, хотя профессиональные уровни риска примерно равны (NCRP, 1989, 1993, 2000).

*Исследование и количественный анализ изменений хрусталика*

(254) Самое раннее радиационно-индуцированное изменение хрусталика – это видимая цветная переливчатость на задней капсуле хрусталика, которая заметна при осмотре щелевой лампой (Worgul et al., 2007). За этим следует появление небольших вакуолей и диффузных точечных помутнений, концентрирующихся вокруг заднего шва хрусталика.

(255) Одна из известных моделей количественной оценки, метод Merriam – Focht (Merriam and Focht, 1962), широко использовалась с некоторыми модификациями в течение десятилетий (Merriam and Worgul, 1983; Worgul, 1986; Brenner et al., 1996; Kleiman, 2007; Worgul et al., 2007; Vañó et al., 2010). Метод основывается на том, что радиационные катаракты развиваются характерным последовательным и прогрессирующим образом. Модель количественной оценки Merriam – Focht была специально разработана для регистрации очень ранних изменений в хрусталике, связанных с воздействием ионизирующей радиации. Биомикроскопия щелевой лампой позволяет идентифицировать, по крайней

мере, четыре легко распознаваемые стадии. Они формируют основу системы количественной классификации, позволяющей измерить степень тяжести катаракты. Например, если выявляются менее десяти точек или пяти вакуолей, развитие катаракты оценивается как стадия 0,5. Если отмечается большее количество точек и вакуолей, но передняя область прозрачна, катаракта получает оценку 1,0. Продолжение развития катаракты ведет к прогрессированию этих изменений в задней части и включению переднего субкапсулярного отдела и, в конце концов, к нарушению зрения. Следует отметить, что стадии 2 и выше обычно ассоциируются с инвалидностью по зрению. Меньшие стадии помутнения не ощущаются индивидом как нарушение зрения. Проведение количественных оценок катаракт продолжается, пока не будет зарегистрировано полное помутнение хрусталика. Такой подход был использован в исследовании ликвидаторов в Чернобыле (Worgul et al., 2007).

(256) В другой системе, Focal Lens Defects (FLD), используется ретро- и поперечное освещение хрусталика и аддитивный подсчет мелких точечных помутнений, пятен, комочков, вакуолей в задней, ядерной и кортикальной областях хрусталика (Day et al., 1994; Chen et al., 2001b).

(257) Еще в одной системе используются оцифрованные с использованием шемпфлюгкамеры продольные изображения ядерной области хрусталика и ретроиллюминированные изображения кортикальной и заднекапсулярной области для получения оценки, представляющей соответствующий участок каждой из помутневших областей (Chylack et al., 2009).

(258) Общепринятый метод количественного анализа катаракт различной этиологии базируется на Системе Классификации Помутнения Хрусталика (LOCS), 2-й версии (Chylack et al., 1989) или 3-й версии (Chylack et al., 1993). В третьей версии, LOCSIII, представлен простой и точный способ субъективной классификации катаракт по типу и степени тяжести путем сравнения изображения хрусталика индивида с набором стандартных фотографий, иллюстрирующих различные уровни тяжести ядерных, кортикальных и заднесубкапсулярных катаракт. Этот метод использовался при проведении скрининговых обследований лиц, переживших атомную бомбардировку (Minamoto et al., 2004; Nakashima et al., 2006). Следует отметить, однако, что методика LOCSIII не включает систему количественных показателей для ранних изменений в задней области, таких как крапинки, точки и вакуоли, которые, как правило, ассоциируются с зарождающимся радиационно-индуцированным повреждением хрусталика.

(259) Типичное изображение радиационной катаракты посредством шемпфлюг показано на рис. 2.7 (слева); типичное ретро-иллюминированное изображение мелких изменений хрусталика, включая точки и вакуоли, показано на рис. 2.7 (справа).

(260) Клинические и гистологические изменения хрусталика, сопровождающие радиационный катарактогенез, характерны для всех позвоночных и протекают одинаково. Ранние признаки обычно включают помутнение хрусталика, начинающееся вдоль зрительной оси, часто в заднесубкапсулярной области хрусталика (ЗСК). Распространенность катаракты у человека обычно не высока в возрасте до 60 лет, а заднесубкапсулярная катаракта составляет лишь неболь-

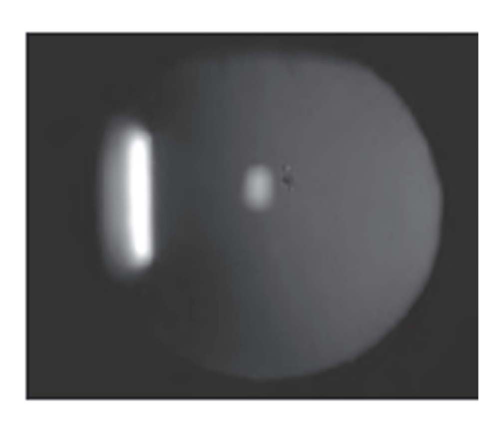



Рис. 2.7. Рисунок слева: типичное биомикроскопическое изображение радиационной ЗСК, полученное с применением шемпфлюгкамеры и щелевой лампы. Рисунок справа: изображение ранних изменений, связанных с радиационным воздействием у человека, при освещении задних слоев хрусталика.

шую долю от всех катаракт, возникающих в любом возрасте (EDPRG, 2004; Varma and Torres, 2004; Klein et al., 2008). В отношении ЗСК были получены данные о незначительно повышенном, зависимом от возраста риске (Varma and Torres, 2004). Хотя другие воздействия внешней среды, например, лечение кортикостероидами (Urban and Cotlier, 2006), хронический увеит (Worgul and Merriam, 1981), диабет (Jeganathan et al., 2008) или галактоземия (Beigi et al., 1993) также могут привести к формированию ЗСК, радиационное воздействие обычно ассоциируется именно с этим типом помутнения хрусталика (Cogan et al., 1952; Worgul et al., 1976; Merriam and Worgul, 1983). Вариабельность воздействия солнечного света или УФ-лучей вряд ли может быть фактором, способствующим развитию ЗСК, поскольку такие воздействия обычно ассоциируются с поверхностным помутнением кортикального слоя (Robman and Taylor, 2005; см. Paras 357 и 258). Аналогично курение, представляющее собой фактор риска для развития некоторых типов помутнения хрусталика, наиболее часто ассоциируется с ядерной катарактой (West et al., 1989; Hiller et al., 1997; Robman and Taylor, 2005). Следует отметить, однако, что изменения в переднесубкапсулярной и кортикальной областях также ассоциировались с воздействием ионизирующей радиации (Hall et al.,1999; Minamoto et al., 2004; Nakashima et al., 2006; Chylack et al., 2009; Blakely et al., 2010).

(261) Частота развития этих изменений, несмотря на их анатомическое расположение, в большой степени зависит от уровня доз и модулирующего влияния возраста (Merriam and Focht, 1962; Merriam et al., 1972; Merriam et al., 1973, 1975). В период быстрого роста хрусталика в младенчестве эпителий хрусталика проявляет наибольшую чувствительность к ионизирующей радиации. Опираясь на данные экспериментов на животных, можно предполагать, что по окон-

чании подросткового периода при дозах ниже 3 Гр скорость прогрессирования катаракты выше у более старших индивидов и, следовательно, отмечается более раннее начало развития эффекта (Merriam and Szechter, 1975). Между радиационной катарактой и дозой существует обратная зависимость, и развитие катаракты зависит от скорости деления эпителиальных клеток поврежденного хрусталика, их аберрантной дифференциации и миграции к заднему полюсу (Worgul and Rothstein, 1975).

(262) Относительно катаракт, вызванных контактом с инфракрасным излучением, исторически они отмечались у стеклодувов и печников. Считается, что при этом были задействованы термальные механизмы и/или перенос тепла из радужки или роговицы (Okuno, 1994; Vos and Norren, 2004). У человека демонстрация на начальной и острой стадиях обычно включает характерное отслоение зонулярного участка в передней капсуле, что считается патогномоничным признаком (Karp et al., 1991; Brown and Bron, 1996). Хотя некоторые предполагают, что заднекапсулярные катаракты и другие типы помутнения хрусталиков могут развиться намного позже после облучения, такие данные неоднозначны, и можно предполагать, что изменения в передней капсуле и на периферии роговицы могут предшествовать появлению изменений в задней капсуле хрусталика. Острое облучение экпериментальной модели кролика привело сначала к изменениям в передней субкапсулярной области (Pitts and Cullen, 1991). Vogt (1932), Goldmann (1933), and Langley et al. (1960) описали начальные изменения в передних кортикальных областях, причем вовлечение заднего отдела хрусталика, если вообще происходило, манифестировалось лишь на более поздних стадиях помутнения. Такая временная последовательность изменений хрусталика не наблюдается при катарактах радиационной этиологии. С учетом термальной основы формирования катаракты при воздействии инфракрасных лучей можно предположить, что играет роль денатурация белка и ее этиология, т. е. черты, которые обычно не ассоциируются с облучением хрусталика ионизирующей радиацией и последующей аберрантной дифференциацией эпителиальных клеток хрусталика. Любое мешающее влияние инфракрасного облучения на катаракты, индуцированные ионизирующей радиацией, представляется неясным.

(263) Относительно УФ-облучения эпидемиологические данные указывают на связь между повышенным воздействием УФ-В и риском кортикальной катаракты (Taylor et al., 1988). Можно представить, что нижненосовой квадрант хрусталика находится под самым большим риском (Schein et al., 1994), вероятно вследствие оптических свойств глаза и отражения солнечного света и УФ-лучей от носа и кожи преимущественно на этот участок хрусталика (Coroneo et al., 1991). Влияние УФ на индуцированные ионизирующей радиацией катаракты было исследовано в когорте лиц, переживших атомную бомбардировку (см. параграф 267).

*Дозовый ответ и пороговые дозы для развития катаракты*

(264) Нормы радиационной защиты органа зрения, сформулированные МКРЗ и NCRP, основываются на предположении о том, что катаракта является детерминированным эффектом, который развивается только при превышении

пороговой дозы. В отношении детектируемых помутнений эта пороговая величина в настоящее время определена на уровне 0,5–2 Гр для острого и 5 Гр для хронического облучения (ICRP, 2007). Относительно нарушающих зрение катаракт соответствующие величины выше, причем пороговая доза составляет от 2 до 10 Гр для острого и 8 Гр для хронического облучения. Однако с учетом данных нескольких последних экспериментальных и эпидемиологических исследований можно предполагать, что указанные величины могут быть завышенными, и, более того, радиационная катаракта может рассматриваться как стохастический эффект. Такая переоценка данных частично основывается на предположении, что выявляемые помутнения приведут со временем к потере зрения.

(265) Эти различия имеют большое значение, поскольку, если порог для радиационной катаракты равен нулю, современные нормы радиационной безопасности для профессиональных групп и для населения в целом могут оказаться неадекватными. В связи с этим очень важно, чтобы специалисты в области оценки риска выяснили, является ли формирование повреждающей зрение катаракты стохастическим ответом на облучение; ответ на этот вопрос может быть получен в будущем на основе комбинированного подхода, т. е. при использовании результатов как эпидемиологических, так и экспериментальных исследований на животных.

(266) На уровне микроскопии радиационное повреждение только эпителиальных или волокнистых клеток хрусталика, вероятно, приведет к небольшим локализованным нарушениям прозрачности хрусталика, и в силу этого оно является стохастическим явлением. В пользу такой гипотезы говорит наличие линейной зависимости между дозой радиации и числом небольших дискретных точек в задней области коркового слоя хрусталика у животных, облученных с использованием излучений с низкой или высокой ЛПЭ (Di Paola et al., 1972) (рис. 2.8). Согласно предположению, высказанному Di Paola et al., накопление и интеграция таких микропомутнений приводит к образованию популяций поврежденных волокнистых клеток хрусталика, которые формируют более крупные дефекты хрусталика, приводящие в конечном итоге к клинически идентифицируемому помутнению. Chylack et al. в проекте «Катаракта у астронавтов» обследовал астронавтов NASA с использованием аналогичного метода подсчета «центров» ЗСК и предположил наличие зависимости между воздействием космической галактической радиации и размером ЗСК (Chylack et al., 2009; Blakely et al., 2010). При использовании этой методики, если для формирования клинически идентифицируемого помутнения хрусталика было необходимо минимальное число поврежденных клеток, можно было бы сделать вывод о необходимости существования пороговой дозы радиации, и в таком случае радиационная катаракта могла бы быть отнесена к классу «детерминированных» ответов (см. штриховая линия на рис. 2.8). Следует отметить также, что хотя частота повреждений зависит от дозы, нет прямых доказательств того, что качество повреждений является зависимым от дозы.

(267) С другой стороны, формирование радиационной катаракты можно было бы объяснить начальным повреждением единичной эпителиальной клетки хрусталика, что приводит после деления и дифференцировки клеток к появле-

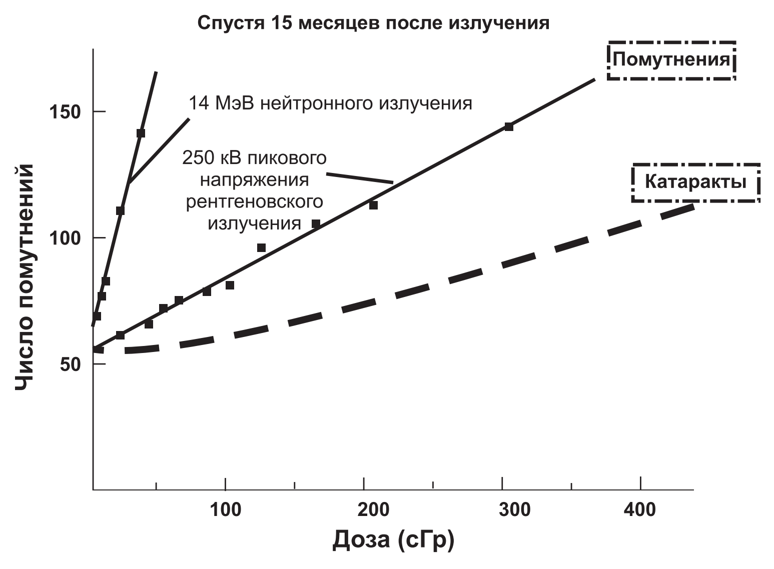



Рис. 2.8. Число помутнений в хрусталиках грызунов в зависимости от пикового напряжения в 250 кВ рентгеновского облучения или от 14 МэВ нейтронного облучения (Di Paola et al., 1978). Добавленная штриховая линия представляет собой изгиб кривой, который можно ожидать, если катаракта является следствием накопления повреждений во многих клетках хрусталика.

нию групп дефектных волокнистых клеток, являющихся потомством единственной поврежденной эпителиальной клетки хрусталика. Эта гипотеза подтверждается результатами опытов на животных, которые указывают на то, что радиационная катаракта не могла бы сформироваться, если бы было заблокировано деление эпителиальных клеток (Worgul and Rothstein, 1975, 1977; Rothstein et al, 1982; Holsclaw et al, 1989, 1994) или если бы делящаяся фракция эпителия хрусталика была защищена от облучения (Alter and Leinfelder, 1953; Puntenney and Schoch, 1953; Leinfelder and Riley, 1956; Pirie and Flanders, 1957). В этом случае развитие радиационной катаракты можно было бы отнести к стохастическим событиям. При таком сценарии a priori должно произойти повреждение ДНК в подгруппе эпителиальных клеток хрусталика, прежде чем начнется формирование катаракты. В пользу этой стохастической теории развития радиационной катаракты говорят результаты нескольких эпидемиологических исследований людей, описание которых приведено ниже, а также исследования на системах моделей животных, описания которых также даны в разделе 2.6.4.

### 2.6.3. Эпидемиологические исследования

(268) Доступность хрусталика для повторных, неинвазивных измерений способствует проведению долгосрочных исследований облучения в малых дозах. Эпидемиологические исследования появления или прогрессирования катаракты в популяциях людей, облученных в малых дозах, должны помочь уменьшить

неопределенность, связанную с концепцией порога дозы для развития радиационной катаракты. Такие исследования могут помочь определить, являются ли современные пределы доз адекватными и/или они дают возможность постичь релевантность радиационных катаракт для здоровья человека в целом и для радиочувствительности (табл. 2.4).

Таблица 2.4. Эпидемиологические исследования, поддерживающие модели нулевого или низкодозового порога дозы для радиационной катаракты у человека, или возражающие против них.

| | |
|---|---|
| А. Исследования, поддерживающие низкодозовый или нулевой порог | |
| Диагностические процедуры | Klein et al., 1993 |
| Радиотерапия | Albert et al., 1968<br>Wilde and Sjostrand, 1997<br>Hall et al., 1999 |
| Основная группа астронавтов | Cucinotta et al., 2001<br>Rastegar et al., 2002<br>Chylack, Jr. et al., 2009 |
| Пережившие атомную бомбардировку | Minamoto et al., 2004<br>Nakashima et al., 2006<br>Neriishi et al., 2007 |
| Жители загрязненных домов | Chen et al., 2001<br>Hsieh et al., 2010 |
| Рабочие атомной промышленности | Jacobson, 2005 |
| Радиационная авария в Чернобыле | Day et al., 1995<br>Worgul et al., 2007 |
| Медицинские работники | Worgul et al., 2004<br>Chodick et al., 2008<br>Kleiman et al., 2009<br>Vano et al., 2010 |
| В. Исследования, подвергающие сомнению низкодозовый или нулевой порог | |
| Диагностические процедуры | Hourihan et al., 1999 |
| Радиотерапия | Chmelevsky et al., 1988 |
| Рабочие атомной промышленности | Voelz, 1967<br>Гуськова, 1999<br>Микрюкова и др., 2004<br>Окладникова и др., 2007 |

(269) Представленный ранее обзор литературы по эпидемиологии показал, что некоторые данные соответствуют концепции об отсутствии дозового порога для радиационной катаракты (Shore and Worgul, 1999). Один из критических вопросов, связанных с концепцией порога доз для катарактогенеза, заключается

в том, достаточно ли полно описаны изменения прозрачности хрусталика, связанные с облучением малыми дозами, для целей определения регулирующих норм и оценок риска катарактогенеза. Такой подход предполагает, что по прошествии соответствующего периода времени такие изменения хрусталика будут прогрессировать до полной потери зрения или изменения контрастной чувствительности, требующей хирургического удаления помутневшего хрусталика. Эта проблема продолжает оставаться противоречивой, хотя данные некоторых экспериментальных исследований на животных дают основание предполагать, что такие клинически неидентифицируемые радиационно-индуцированные помутнения хрусталиков могут со временем прогрессировать и вызывать выраженные нарушения зрения.

*Пережившие атомную бомбардировку*

(270) Последний отчет, посвященный исследованию дозового ответа и порога дозы у лиц, переживших атомную бомбардировку, которые были прооперированы по поводу катаракты, представляет большой интерес (Neriishi et al., 2007). В эту публикацию включены данные, впервые описывающие клинически значимое нарушение зрения через много лет после облучения. Авторы представили данные о статистически достоверном дозозависимом повышении распространенности хирургических вмешательств по поводу катаракты при ОР на 1 Гр, равном 1,39 (95% ДИ: 1,24–1,55), и при отсутствии признаков смещения к верху кривой, описывающей дозовый ответ. Анализ порога дозы показал следующую наиболее корректную оценку: 0,1 Гр (95% ДИ <0–0,8 Гр) после поправки на возраст, пол, диабет и другие потенциальные мешающие факторы. Этот показатель значительно ниже, чем текущие оценки: 5 Зв (ICRP) и 2 Зв (NCRP) для изменений хрусталика, вызывающих нарушение зрения. Следует отметить, что во время проведения исследования (2000–2002 гг.) самому молодому из числа лиц, переживших атомную бомбардировку, было всего 55 лет, тогда как средний возраст лиц, прооперированных по поводу катаракты, был ~73 года. Это указывает на возможность появления в будущем новых случаев, при которых необходима операция. Авторы отметили, что их данные были несовместимы с порогом дозы свыше 0,8 Гр.

(271) Следует признать, что эти данные соответствуют и подтверждают более ранние исследования помутнений хрусталика у лиц, переживших атомную бомбардировку, которые не были прооперированы по поводу катаракты, и при исследовании которых применялся более субъективный метод, а именно исследование с помощью щелевой лампы для оценки радиационно-индуцированных изменений хрусталика в облучившейся популяции. Данные о катаракте, полученные Otake and Schull (1982) в раннем исследовании в результате 19-летнего периода наблюдения после атомной бомбардировки, позволили рассчитать порог дозы для развития катаракты, равный 1,5–2,0 Зв.

(272) Несколько позже Minamoto и его сотрудники (2004) опубликовали результаты обследования 913 лиц в 2000–2002 гг., включавшего главным образом индивидов в возрасте до 13 лет на момент бомбардировки. Обследования с применением щелевой лампы и ретроиллюминации лиц в возрасте от 54 до 94 лет

(средний возраст 64,8 г.), как из Хиросимы, так и из Нагасаки были завершены и классифицированы в соответствии с методологией LOCS II. Дозы были рассчитаны на основе дозиметрической системы DS86. Было отмечено значительное увеличение числа случаев кортикальной и заднесубкапсулярной катаракты (ЗСК) в зависимости от дозы с поправкой на город, возраст, пол и табакокурение. Значительная разница между жителями Хиросимы и Нагасаки, пережившими атомную бомбардировку, в отношении распространенности катаракты привела к необходимости провести недавно новый анализ, в котором учитывалось вариабельное влияние УФ-лучей на глаз (Minamoto et al., 2011). Полученные результаты показали, что у жителей Нагасаки более часто локализовались на нижней носовой части хрусталика по сравнению с катарактами у жителей Хиросимы, при этом не было отмечено локализаций, типичных для катаракт, индуцированных ионизирующей радиацией. Модели различий между городами в отношении уровней воздействия УФ-А и УФ-В показали, что модель УФ-В обеспечивала лучшую подгонку, нежели модель УФ-А, что указывало на УФ-В как на возможную причину различий между двумя городами. В результате этого исследования в качестве потенциальных суррогатных факторов, обусловивших влияние УФ-В на радиационное индуцирование катаракт, были указаны: местность, где находился индивид, период обследования и работа на открытом воздухе.

(273) В 2006 г. следующий повторный анализ оцифрованных изображений хрусталика с применением сравнительно новой версии дозиметрии DS02 и выделением лиц, облучившихся *in utero*, позволил получить более точную оценку пороговой дозы, а именно 0,6 Гр (90% ДИ: <0,0–1,2) для кортикальной катаракты и 0,7 Гр (90% ДИ: <0,0–2,8) для заднекапсулярной катаракты (Nakashima et al., 2006). Необходимо отметить, однако, что результаты наблюдений за людьми, пережившими атомную бомбардировку, обеспечивают эпидемиологическую поддержку низкого или нулевого порога дозы в случаях острого облучения, но не предоставляют данных по хронически облученным популяциям.

*Ликвидаторы Чернобыльской аварии*

(274) Исследования хрусталика у лиц, облучившихся в связи с радиационной аварией в Чернобыле, дали возможность получить ценные эпидемиологические данные о воздействии продолжительного облучения в низких дозах такой же магнитуды, что и у лиц, пострадавших от атомной бомбардировки. Этот факт особенно важен ввиду того, что значительный объем данных, полученных в результате экспериментов на животных и обследования людей, указывает на то, что фракционирование дозы излучений с низкой ЛПЭ приводит к существенному снижению распространенности катаракты (Merriam and Focht, 1962; Di Paola et al., 1978; Worgul et al., 1989).

(275) Данные, полученные в рамках украинско-американского глазного исследования в Чернобыле (UACOS) (Worgul et al., 2007), дополнительно поддержали предположение о более низкой пороговой дозе для катаракты. В этом лонгитудинальном исследовании случаев появления и прогрессирования катаракты у 8607 ликвидаторов, задачей которых было устранение радиоактивного материала после аварии, применялся биомикроскопический осмотр обычной щеле-

вой лампой тщательно отобранных лиц с подробным описанием низкодозового облучения через 12 и 14 лет после аварии. Средний возраст обследуемых, почти исключительно лиц мужского пола, составлял 33 года на время облучения и исключал, таким образом, наличие высокого риска любого предшествующего помутнения хрусталика. При первом обследовании через 12 лет после облучения у обследованных со средним возрастом 45 лет отмечалась 30%-я распространенность предкатарактных изменений, причем распространенность помутнения 1-й стадии составила 20%. Хотя они не вызывали потерю зрения, эти изменения в хрусталике среди такой относительно молодой популяции с низким риском развития катаракты давали основания предполагать, что те малые дозы, которые были получены ликвидаторами, уже инициировали процесс развития предкатарактных изменений в хрусталике. В анализ были включены данные о мешающих переменных величинах, включая возраст, курение, диабет, прием кортикостероидов и воздействие производственных факторов риска, таких как вредные химические вещества или УФ-излучение.

(276) Исследование помутнения 1-й стадии показало дозовый ответ как для заднесубкапсулярных катаракт ($ОР_{1Гр}$ = 1,4; 95% ДИ: 1,0–2,0), так и для кортикального помутнения ($ОР_{1Гр}$ = 1,5; 95% ДИ: 1,1–2,1). По данным о более поздних стадиях помутнения (2–5 стадии) также можно было предположить повышение риска ($ОР_{1Гр}$ = 1,8; 95% ДИ: 0,9–3,7), но риски не были статистически значимы, возможно, вследствие относительно малого числа лиц, у которых помутнение прогрессировало до этих стадий. В отношении ядерных катаракт не было отмечено зависимости от дозы ($ОР_{1Гр}$ = 1,07). В результате анализа заднекапсулярных и кортикальных катаракт 1-й стадии на наличие дозового порога были получены оценки порога около 350 мГр для обоих видов катаракт, при этом доверительные интервалы исключали величины выше 700 мГр. Эти данные не подтверждают современные нормативы порога в 5 Гр для детектируемых помутнений, развивающихся вследствие хронического облучения, и, более того, предполагают пороги эффекта дозы на уровне ниже 1 Гр.

(277) С учетом того, что латентный период радиационной катаракты находится в обратной зависимости от дозы, продолжение наблюдения за когортой украинско-американского исследования UACOS дает возможность и далее повышать точность предположительного порога дозы для развития катаракты. Кроме того, поскольку средний возраст ликвидаторов составляет сейчас всего лишь 53 года, а облучение в 94% случаев составляет менее <0,40 Гр, результаты исследований зрения в течение следующих десятилетий могут помочь получить более точные статистические данные, обосновывающие расчеты порога дозы для развития радиационных катаракт в настоящее время или в будущем.

*Исследование когорты реки Теча и других ситуаций на аналогичных объектах бывшего Советского Союза*

(278) Получить детальную информацию об исследованиях глаз у людей, облучившихся в результате аварийных ситуаций на предприятии по производству плутония «Маяк» или других объектах подобного рода в бывшем Советском Союзе, нелегко. Были опубликованы результаты нескольких продолжающихся

эпидемиологических исследований и наблюдений за здоровьем членов когорт облученных рабочих и жителей побережья реки Теча (Kossenko et al., 2005; Azizova et al., 2008). Данные об эффектах воздействия на зрение или развитие радиационных катаракт, выявленных в ходе этих исследований, еще не опубликованы в англоязычной литературе.

(279) Тем не менее, некоторые сведения на английском языке появлялись в публикациях, докладах на научных конференциях и в реферативных обзорах по вопросам различных глазных патологий, отмеченных у облученных лиц. Например, в расширенных тезисах конференции отмечено, что глазные обследования проводились в 1951–1999 гг. у 30 000 лиц, облученных в связи с проживанием на радиоактивно загрязненном побережье реки Теча (Микрюкова и др., 2004). В данном исследовании «нарушений зрения» описан ряд глазных заболеваний у лиц рассматриваемой популяции, а в отношении катаракты конкретно отмечено, что она является наиболее часто выявляемой патологией, составляющей 26% от всех случаев глазной патологии. Попытка провести какие-то расчеты избыточного относительного риска заболеваний глаз, связанных с облучением, выявила слабую зависимость. Отсутствуют оценки индивидуальных рисков как катаракты, так и каких-либо других конкретных заболеваний глаз.

(280) Чаще всего в русских обзорах медицинских данных относительно «Маяка» и других объектов, подготовленных Гуськовой (1999), утверждается, что хотя острое облучение в дозах 2–10 Гр часто приводит к развитию заднесубкапсулярной катаракты, сопровождаемой потерей зрения, хроническое облучение в тех же дозах не вызывает развития катаракты, расстройств зрения или каких-либо видов глазной патологии. Не было представлено описания каких-либо специфических типов облучения или индивидуальных случаев, также не было приведено каких-либо ссылок по рассматриваемому вопросу.

(281) Было представлено описание одного случая катаракты, выявленного среди 37 больных с острым лучевым синдромом (ОЛС), связанным с профессиональным облучением на предприятии «Маяк», у которых затем наступило выздоровление (Окладникова и др., 1994). В соответствии с приведенной информацией, больной с катарактой подвергся сочетанному воздействию гамма- и нейтронных источников радиации 35 лет назад и получил суммарную дозу свыше 3 Гр. Авторы отмечают, что ни у кого из 1828 человек с диагнозом «хронический лучевой синдром» (ХЛС) и с дозами от 0,5 до 8 Гр гамма-излучения (максимум 2–3 Гр/год) или сочетанного внешнего гамма- и внутреннего облучения $^{239}$Pu не было выявлено случаев радиационной катаракты. В течение 35 лет после облучения эти лица проходили мониторинг состояния здоровья и периодические комплексные медицинские обследования. Некоторые из них умерли от различных видов рака и сердечной патологии в течение периода наблюдения. Подробной информации о результатах офтальмологических исследований не приводится.

(282) В отличие от этих случаев, три случая радиационной катаракты были зарегистрированы среди рабочих «Маяка», подвергшихся воздействию нейтронного излучения и заболевших ОЛС (Михайлина и Виноградова, 1992). Еще один случай билатеральной катаракты был идентифицирован у женщины, подвергшейся острому облучению в дозе 7–12 Гр нейтронного излучения, причем симптомы

у нее появились годы спустя (McLaughlin et al., 2000; Azizova et al., 2005). Любопытно, что в более позднем обзоре, касающемся наличия образцов ткани, полученных от 700 умерших рабочих «Маяка», было отмечено, что радиационно-индуцированные катаракты были идентифицированы у шести лиц, из которых трое болели ХЛС, а у одного был профессиональный фиброз легких (Muksinova et al., 2006). Дальнейших сведений о типе катаракты, латентном периоде, уровнях нарушения зрения, дозах облучения и других подробностей не было приведено. Этот отчет противоречит более ранней публикации Окладникова и др., (1994), в которой утверждалось, что ни у кого из пациентов с диагнозом ХЛС, включенных в исследование, не было радиационной катаракты. Сравнение этих двух исследований без дополнительной информации представляется затруднительным.

(283) В обзоре отдаленных медицинских осложнений у рабочих первой в мире атомной электростанции (АЭС-1 в Обнинске) было высказано предположение о том, что радиационные катаракты наблюдались только у рабочих с острым облучением (>4 Гр) (Окладникова и др., 2007). Никаких конкретных сведений не было приведено.

(284) Хотя в российских исследованиях были отмечены факты развития катаракт у лиц с острым облучением в дозах >2 Гр различного типа радиации, ни в одной из публикаций не содержалось предположений о возможной связи хронического облучения в малых дозах с нарушениями зрения и/или катарактами. Эти исследования трудно пытаться привести в соответствие с разными публикациями, появившимися недавно на Западе, иначе как объяснив их значительными различиями в определении терминов «радиационная катаракта» и «нарушения зрения» (в российских исследованиях представлены гораздо более тяжелые нарушения зрения) и/или различиями в методиках глазных обследований, верификации радиационных катаракт и постановке диагноза.

*Облучение радием*

(285) История болезни с диагнозом радиационной катаракты включает описание гистологического и морфологического анализа обоих удаленных хрусталиков человека, подвергшегося облучению из-за неэффективного экранирования источника радия 26 лет тому назад (Hayes and Fisher, 1979). Эта статья необычна в том отношении, что она включает детализированное световое и электронное микрографическое описание морфологии радиационной катаракты у человека.

(286) В течение 11 лет этот человек подвергался облучению по несколько минут три раза в неделю от 120-мг радиевого источника. Других подробностей облучения (например, расстояния, средства защиты) не приводится. Тем не менее, история этого случая включает некоторые сведения о латентном периоде развития катаракты с учетом длительного периода времени между последним облучением и необходимостью экстракции катаракты почти 30 лет спустя. Максимальную потенциальную дозу можно было рассчитать при использовании самого неблагоприятного сценария этого случая, установив не закрытый экраном радиевый источник на расстоянии 12 дюймов от глаз человека. Осмотр глаз щелевой лампой показал характерное субкапсулярное помутнение как

в передней, так и в задней области хрусталика. К сожалению, отсутствовала информация об изменениях в хрусталике до его экстракции, поэтому остается невыясненной временная связь между изменениями в передней и задней области. Интересно то, что помутнение в центральнозадней области отмечалось на расстоянии 250 мкм от заднего полюса, и авторы предполагают на основании измерения осевого расстояния и показателей скорости роста хрусталика у человека, что эта область включает клетки волокон хрусталика, неправильно сформировавшиеся около 30–35 лет назад. Авторы также предположили, что гистологическая картина хрусталика, которая включает аномально дифференцированные эпителиальные клетки, является дополнительным аргументом в пользу теории, согласно которой радиационные катаракты возникают из-за аномального деления и дифференциации эпителиальных клеток облученного хрусталика.

(287) По сравнению с предыдущим исследованием, описывающим радиационные катаракты после кратковременных, но хронических внешних (с низкой ЛПЭ) облучений радием, Chmelevsky et al. (1988) описали развитие катаракты в группах людей, получавших радиевую терапию по поводу туберкулеза и анкилозирующего спондилита около 20 лет назад. Ввиду характера радиевого источника хрусталики сначала подвергались воздействию альфа-частиц, при этом имела место существенная неопределенность оценок доз (Taylor et al., 1988). Частота развития катаракт сопоставлялась с величиной начальной инъекции активности на кг веса тела. Вследствие неопределенностей оценок поглощенного Ra и метаболизма в глазной ткани, включая проницаемость капсулы хрусталика для Ra и специфическую поглощенную дозу в эпителии хрусталика, невозможно точно определить дозу на хрусталик. Тем не менее, авторы сообщили, что значительный и все увеличивающийся процент людей отмечают у себя нарушения зрения, и что большинство случаев представляют собой двухсторонние помутнения хрусталиков: было описано 58 случаев, из которых 25 были зарегистрированы до достижения 54 лет; а в 42 случаях была проведена операция по поводу катаракты. Исследование опиралось на данные историй болезни пациентов и/или на информацию, полученную от лечившего пациентов офтальмолога. Независимые осмотры щелевой лампой были проведены только в 11 случаях, хотя у большинства больных этой группы были зарегистрированы заднесубкапсулярные катаракты. Авторы отмечают, что большинство катаракт, диагностированных в раннем возрасте, развились главным образом на фоне высокодозового облучения. В результате разделения данных на группы в зависимости от ранней и поздней диагностики авторы предположили, что данные вне начального порога облучения соответствовали только линейной зависимости от дозы. Для лиц в возрасте старше 60 лет между дозой и возрастом на время диагностики существовала незначительная корреляция. Авторы сделали вывод о том, что их данные в большой степени соответствовали детерминированному взгляду на радиационную катаракту при пороге доз порядка 0,5 МБк/кг веса тела. Обоснованность этого вывода, однако, размывается отсутствием классификации катаракт на кортикальные, ядерные и заднесубкапсулярные и включением помутнений, которые предположительно связаны с возрастом и не связаны с облучением в изучаемой популяции.

*Педиатрические популяции*

(288) Данные, полученные в результате украинско-американских глазных исследований в Чернобыле (UACOS), подтверждаются также результатами изучения изменений в хрусталике, отмеченных у членов детской популяции, облученной в связи с Чернобыльской аварией (Day et al., 1995). Оценки кумулятивных доз варьировали в диапазоне 0,029–0,086 Зв. Небольшое, но статистически значимое повышение частоты субклинических заднесубкапсулярных изменений хрусталика (3,6%), наиболее выраженных при осмотре мальчиков в возрасте 12–17 лет, было зарегистрировано у ~1 000 облученных детей, по сравнению с сопоставимой популяцией, состоявшей из ~800 необлученных лиц. Необходимо отметить, однако, что оценки доз заключают в себе существенные неопределенности, например, индивидуальные дозы не были измерены, а определялись, исходя из уровней воздействия на окружающую среду. Авторы также отметили, что офтальмологи могли идентифицировать облученных и необлученных лиц, поскольку облученных определяли по факту их проживания в загрязненных селах. С целью снижения потенциальной системной ошибки наблюдения осмотр исследуемых лиц проводился двумя независимыми офтальмологами. Авторы также отметили, что миграция населения после аварии могла невыясненным образом повлиять на результаты исследования, поскольку облученные лица отбирались из тех, кто проживал в ранее загрязненных населенных пунктах во время проведения офтальмологических обследований. Следовательно, они не представляли собой рандомизированную выборку из всех детей, облученных во время аварии. С другой стороны, наличие заднесубкапсулярных дефектов, характерных для эффектов ионизирующей радиации, и в норме не выявляемых у детей, указывает на существование причинно-следственной связи. Если дополнительная поддержка возможна для продолжения этого офтальмологического исследования и более точной реконструкции доз для этой когорты, такое хорошо спланированное эпидемиологическое исследование будет обладать потенциалом обеспечить этим данным дополнительную статистическую поддержку.

(289) В рамках другой облученной детской популяции (Hall et al., 1999) распространенность помутнений хрусталика у 484 взрослых лиц, которых в младенческом возрасте (<18 месяцев) лечили от гемангиомы головы, лица или шеи с помощью внешней рентгеновской или радиевой терапии, была сопоставлена с таковой в группе контроля, состоявшей из 89 необлученных сопоставимых по возрасту индивидов, у которых в младенчестве регистрировались кожные гемангиомы, по поводу которых лечение ионизирующей радиацией не применялось. При этом использовались критерии LOCS II, а дозы на хрусталик были оценены на основании данных медицинских документов и фотографий, типа радиотерапии (плоские аппликаторы, тип и число наружно расположенных трубок или иголок, или рентгенотерапия) и экспериментальных расчетов доз, поглощенных в хрусталике, с применением фантома. Эти пациенты получали лечение 35 и 54 года назад, причем облученные лица прошли в среднем 2 курса лечения со средней кумулятивной дозой 0,4 Гр (медиана: 0,2 Гр, максимальная доза: 8,4 Гр). Помутнения хрусталиков любого типа были выявлены у 37% облученных лиц по сравнению с 20% в контрольной группе. Была отмечена зави-

симость «доза-ответ», несмотря на возраст на время облучения. После корректировки на возраст при обследовании мощность дозы и прием стероидов авторы получили величину $ОР_{1Гр}$ равную 1,50 (95% ДИ 1,15–1,95) для кортикальных помутнений и $ОР_{1Гр}$ = 1,49 (95% ДИ 1,07–2,08) для заднесубкапсулярных помутнений. В отличие от этих результатов не наблюдалось ответа на дозу в виде изменений в ядерном отделе хрусталика. Общий суммарный относительный избыточный риск для кортикальных или заднесубкапсулярных помутнений у лиц, облучившихся в младенчестве, составил 1,35 (95% ДИ 1,07–1,69) и 1,50 (95% ДИ 1,10–2,05) соответственно.

(290) Еще одно скрининговое исследование 20 человек в возрасте от 30 до 45 лет после лечения по поводу кожной гемангиомы в младенчестве позволило выявить предкатарактные субкапсулярные изменения хрусталика другого глаза, т. е. на той стороне лица, к которой лечение не применялось, и доза на хрусталик с этой стороны составляла в среднем 0,1 Гр (Wilde and Sjostrand, 1997).

(291) При исследовании детской популяции, получившей аварийное облучение во время проживания в квартирах, загрязненных $^{60}$Co, показало отношение шансов 1,18 на 1 Гр для доклинических изменений хрусталика (Chen et al., 2001b). Средняя доза облучения в этой популяции составила 0,17 Гр (при медианной дозе 0,054 Гр – информация, поступившая лично от д-ра Muh-Shy Chen), хотя диапазон доз широко варьировал от 0,001 до 1,2 Гр. Годовые уровни облучения $^{60}$Co составляли >0,005 Гр/год, в некоторых случаях этот уровень облучения сохранялся свыше 10 лет. Недавно проведенный осмотр этих детей после второго офтальмологического обследования облученных лиц, не достигших еще 23 лет, показал, что радиационно-индуцированные изменения хрусталика, определяемые как субклинические фокальные дефекты хрусталика (ФДХ), продолжали увеличиваться в размере и числе годы спустя после отселения из очага загрязнения (Hsieh et al., 2010). Авторы отмечали позитивную связь между кумулятивной дозой $^{60}$Co и суммарными передними и задними ФДХ, хотя повышение числа ФДХ в переднем кортикальном отделе хрусталика было выше, чем число ФДХ в заднем отделе. Прогрессирующий характер этих изменений, отмеченный пять лет спустя у членов этой детской популяции, отселенной из загрязненной внешней среды, подтверждает полученные ранее данные о радиационно-индуцированных изменениях хрусталика у членов этой популяции и показывает, что такие радиационно-индуцированные изменения могут сохраняться и прогрессировать со временем. Авторы указали, что оцененные средние кумулятивные уровни облучения ~0,2 Гр (медианное значение ~ 0,054 Гр), показывающие повышение общего числа ФДХ за пять лет, вполне соответствуют порогу доз, принятых для радиационной катаракты.

*Пациенты, лечившиеся по поводу Tinea Capitis*

(292) В первой половине XX века до развития современных противогрибковых медикаментозных средств стригущий лишай (tinea capitis) часто лечили эпиляцией с использованием рентгеновского излучения в дозах от 3,0–3,8 Гр (Shore et al., 2003) и до 6 Гр (Ron et al, 1991) и выше – до 8,5 Гр на волосистую часть головы (Shore et al., 2003). Всего в мире можно насчитать до двухсот тысяч

облученных в связи с этим заболеванием (Cipollaro et al., 1959; Shore et al., 1976). В течение следующих десятилетий появлялись сообщения о целом ряде различных медицинских эффектов и патологий в нескольких когортах, из которых наиболее значительными являются израильская когорта, включающая ~11 000 иммигрантов (например, Modan et al., 1977; Ron et al., 1988), и когорта, сформированная из ~2000 малолетних детей, облучавшихся в больнице Нью-Йоркского университета в период с 1940 по 1959 г. (Schulz and McCormick, 1968; Albert et al., 1968; Shore et al., 1976). Несмотря на то что глаза пациентов при этом часто были защищены стальной фольгой, воспроизведение исходных процедур лечения показало, что на хрусталик приходились дозы в диапазоне 0,2–0,8 Гр (Schulz and McCormick, 1968; Harley et al., 1976). Вероятно, различия в уровнях облучения можно объяснить различиями в размерах головы детей и неточностью позиционирования в пределах поля рентгеновского излучения.

(293) Начиная с 1964–1965 гг., примерно через 15 лет после лечения, с помощью щелевой лампы выявлялась повышенная частота характерных ранних изменений в задней части хрусталика, обычно связанных с воздействием ионизирующей радиации (Albert et al., 1968; Shore and Worgul, 1999). Хотя, в общем, тяжесть таких нарушений была невелика, авторы отмечали «выраженное увеличение» опалесценции или патины в капсуле, а также скопления блестящих точек или микропомутнений, вероятно соответствующих стадиям 0,5–1,0 по Merriam – Focht. Было отмечено 13 случаев «заднесубкортикальных помутнений» у облученных лиц по сравнению с 2 случаями у необлученных контрольных лиц. Было получено расчетное ОШ, равное 5,9 (Shore and Worgul, 1999). В результате второго этапа наблюдения, проведенного с 1968 по 1973 г. методом опроса по почте, спустя приблизительно 25 лет после облучения не было выявлено каких-либо различий по частоте катаракт между облученными лицами и контролем (Shore et al., 1976). В отличие от предыдущего детального офтальмологического обследования, которое могло бы выявить ранние радиационно-индуцированные изменения, сопровождаемые нарушениями зрения, в ходе этого опроса, проведенного позже, респондентов просили самих сообщить о любых последующих диагнозах катаракты, хирургических вмешательствах или связанных с ними нарушениях зрения. Эти особенности могли обусловить наличие различий в результатах, полученных при проведении этих двух исследований.

*Рабочие ядерных предприятий США*

(294) Jacobson недавно опубликовал данные о повышенной частоте выявления заднесубкапсулярных помутнений у вышедших на пенсию рабочих предприятий по переработке урана на трех предприятиях Департамента энергетики США (Jacobson, 2005). Сведения о типах катаракт были получены методом телефонного опроса офтальмолога каждого из включенного в опрос лица, а трансурановая дозовая нагрузка от 0 до 600 мЗв была рассчитана на основе индивидуальных показателей дозиметра, зарегистрированных в соответствующих документах на каждом предприятии. В исследование было включено 97 лиц с медианой возраста 76, причем у 20,6% из них, согласно полученным сведениям, были

диагностированы заднесубкапсулярные катаракты (по большей части двухсторонние). Медиана зарегистрированной дозы для всех случаев составила 0,168 Зв по сравнению с 0,089 Зв у лиц без заднесубкапсулярных катаракт. Значительное увеличение числа случаев отмечалось среди лиц, облученных в дозах >0,2 Зв (37,5%) по сравнению с теми, кто подвергся более низким уровням облучения (15,1%).

(295) В отличие от этой работы, в результате исследования, выполненного намного раньше Voelz (1967) и включавшего ~850 рабочих ядерного реактора относительно молодого возраста (<40 лет), получивших профессиональное облучение малыми дозами гамма- и нейтронного излучений за период свыше 15 лет, был сделан вывод, что нарушение зрения не было связано с облучением, и что в данной когорте не было выявлено случаев радиационно-индуцированных катаракт. К сожалению, относительно этих рабочих не было проведено какого-либо долгосрочного наблюдения. Максимальная индивидуальная доза облучения (гамма- и нейтронного) составила 25 бэр (0,25 Зв), средняя доза для всех возрастов составила 4 бэр. Следует отметить, что незначительные изменения в хрусталике (заднесубкапсулярное помутнение, вакуоли и полихроматические бляшки), которые не приводили к нарушению зрения, были выявлены у 10–36% лиц, при этом была отмечена сильная зависимость от возраста. Средние кумулятивные уровни облучения у лиц с такими признаками не отличались от соответствующих показателей у лиц, у которых таких изменений не было отмечено. На основании чего авторы заключили, что они представляют собой возрастные, а не радиационно-индуцированные эффекты. Дозы, полученные этими рабочими, были значительно ниже доз, полученных лицами, обследованными позже Jacobson (Jacobson, 2005), а средний возраст при обследовании был на 20 лет ниже, поэтому сравнительный анализ этих двух групп проблематичен.

(296) Была опубликована интересная история болезни, описывающая клинические и гистологические признаки задней катаракты у 47-летнего рабочего не указанного ядерного предприятия (Griffith et al., 1985). По роду своей работы он относился к кадрам, «занятым непосредственно на производстве», где он потенциально подвергался внешнему воздействию бета-, гамма- и нейтронного излучений, при этом имел место и риск от ингаляционного поступления плутония. Его суммарная доза профессионального облучения на все тело составила по показаниям пленочного дозиметра 67 бэр, а доза на хрусталик – 70–87 бэр. История его трудовой деятельности содержала сведения о нескольких инцидентах, в результате которых его лицо или руки были загрязнены «небольшими» количествами плутония, которые были экстренно обработаны и удалены. Измерение экскреции с мочой показало активность в организме, равную 2 нКи, за год до диагностирования катаракты. На основе имевшихся в то время Рекомендаций МКРЗ авторы пришли к заключению, что уровень его внешнего облучения был ниже предела пороговой дозы для развития катаракты и что его дозовая нагрузка на все тело от воздействия $^{239}$Pu также была в допустимых пределах для профессионального облучения. Альтернативным объяснением, частично основывающимся на опытах на животных, является то, что авторы гипотетиче-

ски исходили из того, что $^{239}Pu$ удерживается преимущественно в радужной оболочке и цилиарном теле в тесном соприкосновении с хрусталиком, и таким образом это облучение явилось фактором, способствовавшим развитию катаракты.

*Астронавты*

(297) Исходя из данных, полученных при обследовании корпуса астронавтов США (Cuccinotta et al., 2001; Rastegar et al., 2002) и военных летчиков (Jones et al., 2007), также можно предположить наличие связи между низкодозовым облучением и более ранним началом и повышенной частотой развития катаракты, хотя качество и энергия космического излучения фундаментально отличаются от тех, которые имеются на Земле.

(298) Совсем недавно Chylack et al. (2009) опубликовали обзор предварительных результатов исследований NASA относительно катаракты у астронавтов. Целью этого продолжающегося исследования является изучение потенциальной связи между космическим полетом, воздействием ионизирующей радиации, частотой появления и/или прогрессирования катаракт и различных определяющих кофакторов риска и/или противолучевой защиты. Были представлены предварительные базовые данные, касающиеся изучаемой когорты. Целью подготовки обзора было сравнение данных о состоянии хрусталика в когорте из 171 астронавтов США, участвовавших в космических полетах, с данными по сопоставимой контрольной популяции из 247 астронавтов и/или военных летчиков, не участвовавших в таких полетах. Интересно, что только около 60% астронавтов с документированным или вероятным облучением радиацией с высокой ЛПЭ были включены в исследование. Большинство исследуемых лиц принимали участие в полетах «шаттлов» на околоземной орбите и подвергались минимальной опасности получения значительных катарактогенных доз радиации или потенциальному воздействию более вредоносных тяжелых ионов.

(299) Радиационно-индуцированные изменения хрусталика были описаны согласно критериям системы LOCS III (Chylack et al., 1993) при использовании измерений на автоматическом денситометре ретроиллюминированных изображений хрусталика, которые, возможно, не могли выявить мелких фокальных помутнений и изменений в заднекапсулярной области. В большинстве случаев представленные изменения суммарной плотности мало отличались от исходных уровней.

(300) Авторы отмечают, что вариабельность и среднее значение частоты кортикальных катаракт были значительно выше у облучившихся, чем у необлучившихся астронавтов и у лиц тех же возрастов из группы сравнения ($P = 0{,}015$). Базовые показатели также свидетельствовали о том, что космическая радиация положительно связана с увеличением «области ЗСК» ($P = 0{,}015$) и фокальных центров ($P = 0{,}056$). У команды астронавтов была отмечена дозовая зависимость между размером области ЗСК и облучением. Не было отмечено зависимости развития ядерной катаракты от воздействия космической радиации. Авторы пришли к выводу, что риск появления катаракт при наличии помутнений в кортикальной и заднесубкапсулярных областях может возрасти при воздействии малых доз.

*Медработники и интервенционные радиологи*

(301) По данным, опубликованным НКДАР ООН (2000), рентгеновское облучение интервенционных медработников и техников-радиологов является наиболее значительным источником профессионального облучения в медицине. Что касается интервенционных медицинских процедур с использованием флюороскопии, в течение периода своей трудовой деятельности глаза специалистов могут подвергаться воздействию относительно высоких доз рентгеновского излучения (Kim et al., 2008; Vañó et al., 2008; Ubeda et al., 2010). С учетом экспоненциального повышения инвазивных радиологических, кардиологических и урологических процедур (UNSCEAR, 2000) интересно рассмотреть возможность того, что у таких специалистов, которым противолучевая защита глаз была рекомендована лишь недавно, с большей вероятностью может развиться помутнение хрусталика в результате их обычной трудовой нагрузки. Уже сейчас ясно, что у персонала интервенционных отделений могут развиться катаракты, если не принимаются адекватные меры защиты (Vañó et al., 1998). Результаты нескольких исследований, проведенных в таких группах специалистов, облучающихся в связи с особенностями профессиональной деятельности, подтверждают эту гипотезу.

(302) Пилотное исследование интервенционных радиологов в возрасте 29-62 лет показало, что частота развития заднекапсулярных катаракт и их тяжесть зависит от возраста и длительности трудовой деятельности (Junk et al., 2004). Величины реконструированных годовых доз облучения хрусталика находились в диапазоне 0,45–0,90 Зв. Эти уровни облучения соответствуют тем, которые регистрировались в аналогичных группах медработников (Vañó et al., 2006; Kim et al., 2008). Почти у половины обследованных лиц (22/59) выявлялись ранние изменения хрусталиков (точки и вакуоли в задней области), связанные с облучением, тогда как у пяти индивидов были зарегистрированы клинически выраженные заднесубкапсулярные катаракты. Однако в этом исследовании не использовалась сопоставимая по возрасту контрольная группа, поэтому соотношение эффектов старения и облучения не ясно.

*Интервенционные кардиологи*

(303) Уровни рентгеновского облучения хрусталика глаза у интервенционных кардиологов и среднего медицинского персонала катетеризационных лабораторий высоки и могут приводить к радиационно-индуцированным изменениям хрусталика. Проведенное недавно пилотное исследование, посвященное этой проблеме, было организовано Международным агентством по атомной энергии (Kleiman et al., 2009; Vañó et al., 2010). Исследование включало использование детализированной анкеты, касающейся истории облучения, а также результатов комплексного обследования щелевой лампой членов когорты, состоявшей из интервенционных кардиологов, медсестер и лаборантов, работающих в кардиокатетеризационных лабораториях, а также контрольных лиц немедицинских профессий. Из 116 облученных лиц заднесубкапсулярные помутнения были найдены у 38% кардиологов и у 21% лиц, относящихся к среднему медицинскому персоналу, по сравнению с 12%, выявленными в контрольной группе.

Ни у одного из обследованных с выявленными помутнениями не было отмечено изменений хрусталика, подлежащих операции или вызывающих серьезные нарушения зрения, но прогрессирование таких дефектов обычно протекает медленно. Величина средней накопленной дозы на хрусталик при этом типе профессионального облучения составила 6,0 Зв у кардиологов и 1,5 Зв у вспомогательного персонала, когда средства защиты глаз не применялись. Относительный риск развития заднесубкапсулярного помутнения для интервенционных кардиологов по сравнению с необлученными контрольными лицами составил 3,2 (95% ДИ 1,7–6,1, $P<0{,}005$). Хотя по возрасту интервенционные кардиологи были в среднем на 5 лет старше лиц из контрольной группы (46 к 41), 300% разницы в показателе относительного риска не могут, вероятно, быть атрибутированы возрасту, поскольку в литературе приведены данные лишь о весьма умеренном повышении риска развития ЗСК, связанного с возрастом, а ЗСК представляет лишь небольшую долю помутнений хрусталика в любом возрасте.

(304) Результаты, полученные при аналогичном исследовании малайской когорты (Ciraj-Bjelac et al., 2010), показали сильную зависимость выявленных изменений в задней области хрусталика от дозы рентгеновского излучения у интервенционных кардиологов. Данных о реакции на дозу у медсестер не было приведено по причине малого размера выборки в связи с малочисленностью медсестринского персонала. Была отмечена значительная разница в частоте помутнений между кардиологами 29/56 (52%) ($P<0{,}001$) и медсестрами 5/11 (45%) ($P<0{,}05$) относительно необлученной контрольной группы, сопоставимой по возрасту и полу (2/22,9%). Относительные риски развития помутнения хрусталика составили 5,7 (95% ДИ 1,5–22) для кардиологов и 5,0 для медсестер (95% ДИ 1,2–21). Оценки средних накопленных пожизненных доз профессионального облучения на хрусталик глаза составили 3,7 Гр для кардиологов (в диапазоне от 0,02 до 43 Гр) и 1,8 Гр для медсестер (в диапазоне от 0,01 до 8,5 Гр).

(305) Авторы обеих публикаций предполагают, что использование радиологической защиты глаз было бы разумной мерой для специалистов, работающих в области интервенционной кардиологии, т. к. позволило бы сдерживать прогрессирование катаракты и ограничило бы кумулятивные дозы на хрусталик. В будущем хорошо спланированные эпидемиологические исследования аналогичных, но больших по численности профессиональных групп специалистов интервенционной медицины с подтверждаемой информацией об облучении и длительным стажем работы смогут представить данные для дальнейшего подтверждения данной гипотезы.

*Техники-радиологи*

(306) Целью тщательно разработанного проспективного анализа с 20-летним наблюдением 35 700 техников-радиологов в возрасте от 22 до 44 лет на начало исследования была оценка риска помутнения хрусталиков и/или операции по поводу катаракты путем наблюдения с применением анкетирования (Chodick et al., 2008). Информация о диагнозе катаракты или имевшей место операции была собрана на основе самоотчетов респондентов. Были проанализированы также некоторые смешивающие переменные, такие как воздействие солнечных лучей,

ожирение, диабет, гипертензия и артрит. Результаты исследования показали, что прохождение 10 или более диагностических рентгеновских процедур, особенно лица и шеи, было особенно значимо связано с повышением риска появления катаракты. Длительное профессиональное воздействие низких доз радиации маргинально связано с повышенным риском диагноза катаракты. У специалистов с самыми высокими уровнями облучения хрусталика (в среднем 0,06 Гр) скорректированный показатель отношения шансов составил 1,18 (95% ДИ: 0,99–1,40) по сравнению с лицами, входившими в группу с самым низким уровнем профессионального облучения хрусталика (0,005 Гр в среднем), хотя тренд реакции на дозу не был статистически значимым. Медианная доза облучения хрусталика у специалистов составила 0,028 Гр во всей когорте. Важно то, что связь между радиационным воздействием и описанной респондентом катарактой была особенно значимой у техников, которым диагноз был поставлен в возрасте до 50 лет. Начало развития субкапсулярных катаракт наиболее вероятно ассоциировано с более молодым возрастом, поэтому эти данные могут обеспечить некоторую дополнительную информацию касательно облучения в малых дозах и развития ЗСК у таких лиц. Однако относительно частоты экстракции хрусталика статистически значимой связи не было установлено.

*Выводы*

(307) В общем, данные последних эпидемиологических исследований популяций с острым, протрагированным и хроническим облучением позволяют предположить, что действующие в настоящее время рекомендации МКРЗ о наличии порога дозы в 5 Гр для выявления помутнений и 8 Гр для выявления нарушений зрения после фракционированного или пролонгированного облучения (ICRP, 1991a, 2007) могут недооценивать риск. Некоторые более ранние исследования, на которых основываются рекомендации 2001 и 2007 гг., не включали достаточного периода наблюдения, который позволил бы выявить или радиационно-индуцированные изменения хрусталика, или нарушения зрения, при которых необходимо оперативное вмешательство. Кроме того, факторами, которые способствовали получению новых данных о риске развития радиационной катаракты при низких дозах облучения, могли стать более совершенные методики выявления, количественного анализа и подтверждения ранних радиационно-индуцированных изменений хрусталика. Продолжение наблюдений за пережившими атомные бомбардировки людьми, облученными в Чернобыле и различными профессиональными группами, подвергшимися облучению, может обеспечить более точные оценки порога.

### 2.6.4. Экспериментальные данные и механизмы повреждений

*Экспериментальные модели радиационной катаракты на животных*

(308) Экспериментальные исследования на животных дают возможность изучить воздействие строго контролируемого облучения на определенные патологии. Одна из таких моделей позволяет использовать развитие радиационных катаракт в качестве метода изучения радиочувствительности (Schenken and

Hagemann, 1975; Worgul, 1986; Brenner et al., 1996). Таким образом, экспериментальный катарактогенез представляет собой конечную точку в изучении радиационных эффектов в медленно реагирующей нормальной ткани (Worgul et al., 2002). Дополнительным преимуществом является то, что такие исследования могут помочь лучше понять широко распространенные во всем мире и продолжающие увеличиваться социальные проблемы, связанные с потерей зрения вследствие катаракты (WHO, 2004).

(309) Эксперименты с использованием животных хорошо подходят для изучения связи между облучением и развитием катаракты как на тканевом, так и на клеточном уровне. Эти модельные системы очень актуальны для изучения радиационного воздействия на человека и последствий для его здоровья. Распространение принятого для радиационной катаракты порога дозы на еще более низкие дозы, вероятно, будет иметь значение при разработке соответствующих рекомендаций для определения национальной концепции радиационного риска.

(310) Опубликованные недавно данные демонстрируют зависящее от дозы значительное помутнение хрусталика в пределах приемлемого отрезка продолжительности жизни мыши или крысы после воздействия рентгеновского излучения всего лишь в дозах 0,10 Гр рентгеновского излучения или в дозах 0,325 Гр $^{56}Fe$ (Worgul et al., 2005 a, b). Например, крыс в возрасте четырех недель подвергали воздействию в дозах 0,1 или 0,5 Гр при пиковом напряжении 250 кВ от рентгеновского излучения, а изменения в хрусталиках отслеживались с применением щелевой лампы в течение 64 недель (~35% от средней продолжительности жизни) при использовании модификации метода Merriam – Focht для измерения радиационных катаракт (рис. 2.9). На 64-й неделе после облучения еще только начинали появляться более зрелые катаракты (стадий 1,5 и 2,0) в группе с облучением всего хрусталика в дозе 0,5 Гр с показателем распространенности, равным 0,1.

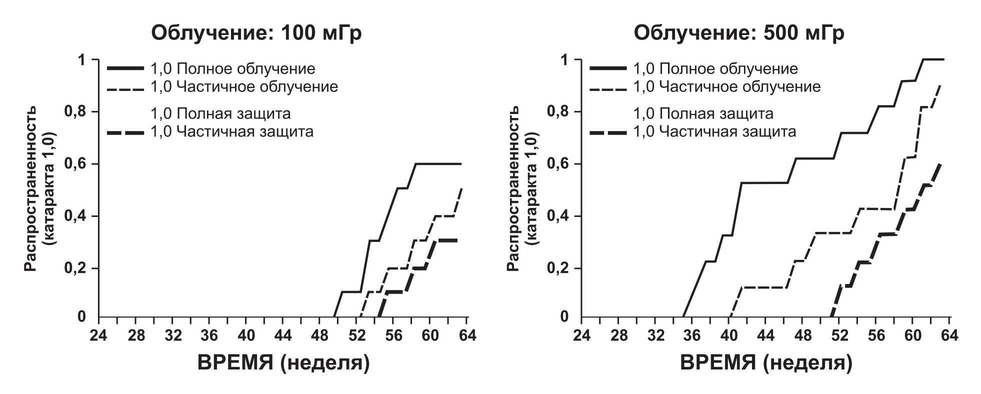



Рис. 2.9. Оценка распространенности в зависимости от длительности пострадиационного периода для радиационной катаракты на стадии 0,5 и 1,0 после облучения в дозе 100 мГр или 500 мГр. На рисунке показано раннее помутнение в тотально облученных хрусталиках без какой-либо защиты свинцовым экраном (полное облучение), полностью защищенные хрусталики (полная защита), защищенные (частичная защита) и незащищенные (частичное облучение) участки в наполовину защищенных хрусталиках (Worgul et al., 2005a).

(311) В этом исследовании на животных использовались гораздо более низкие, чем предполагаемые пороговые дозы, необходимые для развития катаракты. Тот факт, что рентгеновское излучение в дозе 0,1 Гр является катарактогенным в течение трети продолжительности жизни крысы, важен и актуален, если учесть, что модель крысиной катаракты очень схожа с помутнением хрусталика у человека. Примером особой актуальности регулирующих указаний и оценкам риска у человека является общепринятая гипотеза о пороге дозы в 2 Зв для развития катаракты у крыс (на основании краткосрочных исследований) является зеркальным подобием величины дозы, которая в настоящее время считается пороговой для человека. На основе этих данных было установлено, что доза рентгеновского излучения в 0,1 Гр вызывает поддающееся измерению помутнение хрусталика в течение $^{1}/_{3}$ продолжительности жизни крысы; кроме того, эти данные дают основание предполагать, что более низкие дозы могут также быть катарактогенными.

(312) Экспериментальные модели животных важны, поскольку они помогают определить патологию, молекулярные механизмы и биохимические процессы, индуцирующие развитие радиационной катаракты (Blakely et al., 2010). Например, мышиная модель была недавно использована для демонстрации специфического повреждения ДНК и очевидной связи между персистированием индуцированных окислением аддуктов ДНК и аберрантной дифференциацией и миграцией эпителиальных клеток хрусталика после воздействия рентгеновского излучения (Wolf et al., 2008). Кроме того, были изучены радиационно-индуцированные изменения в хрусталиках лягушек с использованием высоких доз (Holsclaw et al., 1989, 1994). Однако данные, указывающие на восстановление фиброгенеза и на непрогрессирующие повреждения при воздействии дозами в 10 Гр, но не 25 Гр, а также на наличие зависимых от дозы качественных различий между повреждениями, не подтверждались у грызунов при использовании более низких доз.

(313) Подобным же образом в течение более четырех десятилетий проводились детальные исследования роли и вклада фракционирования дозы облучения в развитие радиационной катаракты у животных (Merriam and Focht, 1962; Jose and Ainsworth, 1983; Worgul, 1988; Brenner et al., 1996).

(314) Несколько позже в ряде статей был дан анализ влияния пола и половых гормонов на развитие катаракты и возможность как отрицательного, так и положительного радиозащитного эффекта эстрогена на глаза крыс, облученных гамма-излучением $^{60}$Co (Dynlacht et al., 2006, 2008; Bigsby et al., 2009; Henderson et al., 2009). Помимо того, что такие исследования обеспечивают полезную информацию относительно зависимого от пола потенциального риска развития радиационной катаракты, они могут способствовать лучшему пониманию биологических факторов, лежащих в основе эпидемиологических данных, которые указывают на то, что скорректированный по возрасту риск развития катаракты значительно выше у женщин, чем у мужчин (EDPRG, 2004; Klein et al., 2008).

(315) Модели радиационных катаракт, полученные в экспериментах на животных, также оказались весьма полезными с точки зрения демонстрации потенциальной эффективности различных радиопротекторов (см. Раздел 3.3.6).

*Механизмы повреждения*

(316) Общепринятым является мнение, что ионизирующая радиация оказывает катарактогенное действие на эпителий хрусталика (Hann and O'Brien, 1963) через повреждение генома (Worgul et al., 1991), что приводит к мутациям и/или ошибочной репарации эпителиальных клеток хрусталика, которые не погибают сразу же после радиации (Worgul and Rothstein, 1975; Jose, 1978; Worgul et al., 1989). Хотя точные механизмы развития радиационной катаракты не выяснены, повреждение генома, ведущее к изменениям клеточного деления, транскрипции и/или аномальной дифференциации клеток волокон хрусталика, рассматривается скорее как существенное повреждение, нежели как гибель клеток, которая становится очевидной при воздействии высоких доз (Holsclaw et al., 1989). Формирование радиационной катаракты зависит *a priori* от выживаемости и потенциального деления и/или дифференциации эпителиальных клеток хрусталика со скомпрометированными геномами (Worgul and Rothstein, 1977; Worgul et al., 1989, 1991). Постулировано, что аберрантно делящиеся и/или дифференцирующиеся клетки в предэкваториальной зоне эпителия хрусталика мигрируют преимущественно к заднему полюсу хрусталика, где они становятся непрозрачными волокнами хрусталика (Worgul et al., 1991; Kleiman, 2007; Blakely et al., 2010).

*Молекулярная и клеточная биология*

(317) Модели органных и эпителиально-клеточных культур хрусталика очень важны для понимания последовательности биохимических, клеточных и молекулярных событий, ведущих к радиационно-индуцированному помутнению клеток волокон хрусталика (Blakely et al., 2010). Например, радиационно-индуцированные дефекты клеточной сигнализации, различные факторы роста, включая фактор роста фибробластов (FGF) и циклинзависимая киназа (CDK) (Chang et al., 2005, 2007), внеклеточная выработка матричных белков (McNamara et al., 2001; Chang et al., 2007) и роль гибели клеток и апоптоза (Belkacemi et al., 2000) в регулировании будущего деления аберрантных эпителиальных клеток, дифференциации и миграции клеток волокон хрусталика.

*Генетическая предрасположенность*

(318) Формирование радиационной катаракты, вероятно, зависит от выживаемости и потенциального деления и/или дифференциации эпителиальных клеток хрусталика, имеющих скомпрометированные геномы (Worgul et al., 1989). Таким образом, неустраненное радиационно-индуцированное повреждение ДНК в таких делящихся и дифференцирующихся эпителиальных клетках хрусталика может быть первым критическим шагом к катарактогенезу. Хрусталики, содержащие клетки с нарушенной способностью распознавать и исправлять такие повреждения, вероятно, находятся под повышенным риском катарактогенеза. Были высказаны предположения, что гетерозиготность генов, участвующих в регуляции контрольных точек клеточного цикла, распознавание, повреждение ДНК или репарация ДНК могли бы тоже способствовать этому явлению через посредство дифференциальной радиочувствительности (Andreassen, 2005; Hall et al., 2005).

(319) Исторически при оценке риска повреждающих радиационных эффектов исходили из того, что человеческая популяция в общем гомогенна в плане радиочувствительности. Эти оценки риска включают основные стандарты радиационной защиты, радиационную защиту для космических полетов, протоколы радиотерапии. Однако последние данные эпидемиологических исследований и моделирование на животных указывают на возможность существования радиочувствительных субпопуляций. Среди этих данных имеется недавно опубликованная информация о повышении распространенности катаракт у мышей гаплонедостаточных как по ATM, так и по MRAD9 (Kleiman, 2007).

(320) Включение таких радиочувствительных субпопуляций в эпидемиологические исследования может вызвать искажение формы кривой «доза-ответ» таким образом, что линейная экстраполяция с высоких на низкие дозы может быть ошибочной. Кроме того, неэтично и неразумно ставить радиочувствительных индивидов в ситуацию, при которой они могут получить большую дозу. Лица с гаплонедостаточностью по множеству генов, участвующих в репарации повреждений ДНК и/или в надзоре за контрольными точками клеточного цикла, могут быть более восприимчивы к катарактогенным эффектам ионизирующей радиации, чем дикие типы или типы с гаплонедостаточностью лишь по одному такому гену.

*Оксидативный стресс и катаракта*

(321) Оксидативный стресс считается основным ранним или инициирующим событием в развитии катаракты, индуцированной рядом различных агентов (Matsuda et al., 1981; Worgul and Merriam, 1981; Babizhayev et al., 1988; Padgaonkar et al., 1989; Spector et al., 1993; Spector, 1995). У человека окисление компонентов хрусталика является обычным явлением (Augusteyn, 1981; Bhuyan and Bhuyan, 1983; Spector, 1984). Эксперименты с использованием органных и клеточных культур хрусталика показали, что такого рода стрессы ведут к быстрым метаболическим и клеточным изменениям, подобным тем, которые наблюдаются при катарактах у людей (Zigler et al., 1989; Kleiman et al., 1990; Kleiman and Spector, 1993; Giblin et al., 1995; Spector et al., 1995, 1998). Было показано, что изменения окислительно-восстановительного потенциала клетки, функций мембраны, жизнеспособности митохондрий и повреждения ДНК являются наиболее ранними событиями, отмечаемыми после оксидативного стресса (Giblin et al., 1987; Kleiman et al., 1990; Spector et al., 1995; Giblin, 2000).

*Повреждение ДНК и катаракта*

(322) Поскольку ДНК так легко повреждается оксидативным стрессом или непосредственным фотохимическим воздействием ультрафиолетового излучения, многие исследователи предполагали, что неустраненное повреждение ДНК эпителия хрусталика в конце концов приводит к развитию катаракты (Bellows and Bellows, 1975; Jose, 1978; Courtois et al., 1981; Bloemendal, 1984; Rink, 1985; Spector et al., 1989; Worgul et al., 1989). Предлагаются два основных механизма: (а) повреждения клеток центральной зоны могут привести к неспособности

эпителия обеспечить достаточную метаболическую регуляцию клеток подлежащих кортикальных волокон; (б) повреждения или мутации в герминативной зоне, в которой дефекты делящихся клеточных популяций приводят к аберрантному образованию новых клеток кортикальных волокон хрусталика. Последнее событие считают наиболее важным в отношении радиационно-индуцированного заднесубкапсулярного помутнения.

(323) Доказательством связи между повреждением ДНК и катарактогенезом являются: (а) демонстрация повышения частоты микроядер, маркера повреждения генома в эпителии больных с катарактой (Worgul et al., 1991); (б) повышение частоты однонитевых разрывов ДНК в эпителии некоторых больных с катарактой (Kleiman and Spector, 1993); (в) связь между радиацией с низкой или высокой ЛПЭ и развитием заднесубкапсулярных катаракт (Worgul et al., 1976); и (г) связь между двухсторонней катарактой и генетическими болезнями человека, включая дефекты механизмов репарации ДНК, такие как синдром Cockayne (Nance and Berry, 1992), светочувствительность, ихтиоз, ломкость волос, психические отклонения, снижение плодовитости, синдром малого роста PIBI(D)S (Rebora and Crovato, 1987), синдром Ротмунда – Томсона (Vennos et al., 1992) и синдром Вернера (Goto, 2001). Дополнительным подтверждением вероятности участия повреждений ДНК в ранних событиях катарактогенеза является то, что одним из самых ранних маркеров оксидативного стресса, выявляемым в опытах с органными культурами хрусталика, является повреждение ДНК (Kleiman et al., 1990; Spector and Kleiman, 1992; Spector, 1995).

### 2.6.5. Резюме

(324) Новые данные, полученные с помощью моделирования на животных, и наблюдения за облученными популяциями людей позволяют предполагать, что помутнение хрусталика происходит при дозах, намного ниже тех, которые обычно считают катарактогенными, причем эти наблюдения совместимы с предположением о наличии лишь одного низкого порога доз, и даже с отсутствием порога. Недавно опубликованные данные наблюдения за хронически облученными рабочими предполагают наличие долговременного риска развития катаракты и необходимость защиты глаз даже при низких дозах облучения. С учетом того, что все национальные и международные стандарты риска, связанного с облучением глаз, основываются на относительно высоком пороге доз, применяемые в настоящее время рекомендации по радиационной защите органа зрения требуют пересмотра. Следует отметить, что исследование радиационных катаракт как у человека, так и у животных может обеспечить идентифицируемые генетические, клеточные и патологические маркеры для изучения эффектов низких доз ионизирующей радиации неинвазивными методами в течение долгих периодов времени при широкой применимости к другим тканям и органам, в которых радиационные эффекты не так легко можно измерить или количественно оценить.

## 2.7. Респираторная система

### 2.7.1. Анатомические характеристики и пролиферативная организация

(325) Респираторная система включает носоглотку, глотку, гортань, трахею, бронхи и легкие. Вдыхаемые и выдыхаемые газы переносятся из носоглотки через проводящую систему постоянно расширяющихся и сужающихся воздушных путей, заканчивающуюся тупиковыми мешочками, называемыми альвеолами. Альвеолы – это тонкие, имеющие оболочку структуры, окруженные густой сетью легочных капилляров. Альвеолы составляют основную часть легочной ткани и являются функциональными подразделами респираторной системы, так как именно в них происходит газообмен между атмосферой и кровью.

(326) Эпителий дыхательных путей претерпевает прогрессивное изменение: от псевдостратифицированного, реснитчатого, столбчатого эпителия в трахеях до простого кубовидного эпителия в бронхиолах. Альвеолярный эпителий – это в основном альвеолоциты 1-го типа (плоские клетки), смешанные с более крупными альвеолоцитами 2-го типа (секреторными) и связанные плотными соединениями. Капиллярный эндотелий является нефенестрированным и также связан плотными соединениями. Гладкомышечные волокна, которые находятся под слизистой оболочкой, утолщаются по направлению к терминальным бронхиолам. Тонус гладкой мускулатуры контролирует сопротивление воздушному потоку и модулируется автономной нервной системой. Хрящ обеспечивает опорный каркас для гортани, трахей и бронхов и предотвращает спадение дыхательных путей в процессе дыхания.

(327) Газообмен происходит между альвеолоцитами 1-го типа, базальной мембраной и капиллярным эндотелием. Альвеолоциты 2-го типа производят сурфактант, который снижает поверхностное напряжение альвеолярной выстилки и предотвращает развитие ателектаза легкого и экссудативный выпот из сосудов в альвеолярные полости. Сурфактант вместе с макрофагами альвеолярной стенки также участвует в локальных иммунных реакциях. Альвеолы разделены межальвеолярными перегородками, которые состоят из рыхлой неоформленной соединительной ткани, капилляров, коллагеновых и ретикулярных волокон.

(328) Скорость пролиферации клеток в здоровом легком взрослого человека достаточно низкая, с индексом включения метки менее 0,5%, а период регенерации альвеолярного эпителия составляет >4 недель. Однако облученное легкое мыши показывает две волны повышенной пролиферации в альвеолоцитах 2-го типа, с повышением скорости более чем в 5 раз (Coggle, 1987). Ранняя волна пролиферации (через 2–8 недель после однократных доз в 10–12 Гр) предшествует нарушению функции, но совпадает с увеличенным выделением сурфактанта из данных клеток. Вторая волна пролиферации совпадает с развитием пневмонита и, возможно, стимулируется истощением альвеолоцитов 1-го типа.

### 2.7.2. Клинические данные по терапевтическим дозам облучения

*Клинические синдромы*

(329) Повреждение дыхательной системы достаточно распространено после торакального облучения при раке легких, молочной железы, пищевода и гематологических злокачественных опухолях, когда облучается большой объем легких. Клинические симптомы острого лучевого повреждения, которые проявляются в течение 1–3 месяцев после лучевой терапии, включают одышку, кашель, лихорадку, которые характеризуются как лучевой пневмонит. Симптоматический пневмонит имеет место у 5–10% пациентов, облученных по поводу лимфомы средостения или рака молочной железы, с большей частотой среди пациентов с раком легкого (McDonald et al., 1995; Mehta, 2005; Marks et al., 2010b). Во время этой фазы происходит экссудация протеинов в альвеолы, инфильтрация воспалительных клеток и эпителиальная десквамация. Когда превышаются предельно допустимые дозы, пневмонит может протекать в тяжелой форме и может иметь летальный исход. Острый пневмонит может трансформироваться в поздний фиброз альвеолярных перегородок через 6–24 месяца после лучевой терапии (Coggle et al., 1986; McDonald et al., 1995). Пораженные альвеолы спадаются и облитерируются соединительной тканью. Фиброз может также развиться без пневмонита. Лучевой фиброз легкого может быть бессимптомным, но некоторое ухудшение легочной функции происходит при прогрессировании фиброза. Уменьшается объем вдоха, учащается частота дыханий с сокращением максимальной дыхательной способности легких. Может развиться хроническая дыхательная недостаточность, которой предшествуют одышка, уменьшение переносимости физической нагрузки и цианоз. Более того, легкие становятся очень восприимчивы к проникновению микроорганизмов и хронической респираторной инфекции.

(330) Для выявления лучевого пневмонита и фиброза используются рентгенография грудной клетки и компьютерная томография, последняя является наиболее точной (Mah et al., 1986, 1987; Ikezoe et al., 1988). Подобные технологии обнаруживают изменения у бессимптомных пациентов и показывают, что радиационно-индуцированные структурные дефекты (изменения плотности ткани) широко распространены, имеют место у 27–40% пациентов с раком молочной железы и >60% у пациентов с лимфомой средостения (McDonald et al., 1995). Техника сцинтиграфического исследования также широко применяется для исследования функциональных изменений (перфузии и газообмена) в облученных легких (Prato et al., 1977; Boersma et al., 1993; Marks et al., 1993). Дефекты перфузии более широко распространены и происходят раньше, чем дефекты газообмена, что поддерживает концепцию раннего лучевого поражения, происходящего в капиллярном эндотелии. Уменьшение перфузии было отмечено уже через 3 недели после начала лучевой терапии, максимальное сокращение произошло примерно через 10–40 недель.

*Зависимость «доза-эффект»*

(331) Самыми важными факторами, определяющими развитие лучевого пневмонита и фиброза, являются: суммарная доза и объем облученной ткани

легкого. Большое значение имеет также фактор времени в связи с пролиферацией альвеолоцитов 2-го типа при рассчитанной дозе восстановления 0,5 Гр в день (Bentzen et al., 2000). Клинические данные по TBI с замещением костного мозга у пациентов с лейкозами или при облучении половины тела для контроля легочных метастазов показывают, что $ED_1$ для пневмонита с летальным исходом равна 7–8 Гр, $ED_{50}$ равна 9,3 Гр (Fryer et al., 1978; Keane et al., 1981; Van Dyk et al., 1981). Это указывает на очень острую реакцию на дозу при повреждении легкого после облучения всего объема легкого дозой высокой мощности. Низкая мощность дозы увеличивает толерантность легкого на 2–3 Гр (Keane et al., 1981).

(332) Фракционированное облучение целого легкого также приводит к значительному смягчению. Это соотносится с относительно низким отношением $\alpha/\beta$ примерно в 3–4 Гр, данное значение получено в результате как клинических исследований (Bentzen et al., 2000; Dubray et al., 1995; Van Dyk and Keane, 1989), так и исследований животных (Herrmann et al., 1986; Parkins and Fowler, 1986; McChesney et al., 1989; Vegesna et al., 1989; Van Rongen et al., 1993). Клинически значимый лучевой пневмонит не встречается у взрослых при суммарной дозе <20 Гр фракциями по 2 Гр со значениями $ED_5$ и $ED_{50}$ равными 17,5 и 24,5 Гр соответственно, фракциями в 1,8–2,0 Гр на все легкое (Emami et al., 1991). Можно отметить уменьшение объема легких у маленьких детей после воздействия низких доз на развивающееся легкое (Wohl et al., 1975; Benoist et al., 1982).

(333) Для планирования комплексного трехмерного режима лечения, используемого в современной лучевой терапии солидных опухолей, не существует стандартного варианта облучения различных объемов легкого в широком диапазоне доз. Чтобы установить зависимость «доза-ответ» для лучевого повреждения после облучения части объема, использовались биологические модели, позволяющие учесть влияние графика фракционирования и оценить соотношение между распределением 3D дозы и возможностью развития осложнений (Emami et al., 1991; Martel et al., 1994). Единый подход к сравнению различных графиков фракционирования имеет целью перевести суммарную дозу, полученную каждой частью легкого, в нормализованную суммарную дозу, которая является суммарной дозой фракций по 2 Гр, и, согласно линейно-квадратичной модели, является биологическим эквивалентом реальной доставляемой дозы (Van Dyk and Keane, 1989; Newcomb et al., 1993). Затем комплексный 3D план лечения суммируется с использованием гистограммы «доза-объем», которая может быть сведена к одному параметру и соотнесена с NTCP после облучения. Наиболее часто используемыми параметрами оценки отношения «доза-ответ» являются средняя стандартизированная доза на легкое (например, Boersma et al., 1994; Kwa et al., 1998) и объем облученного легкого в дозе >20 Гр (например, Marks et al., 1997; Graham et al., 1999; Kim et al., 2005). Эти подходы показали, что средняя доза на легкое >18–20 Гр или объем легкого >25%, облученный в дозе до 20 Гр, ассоциируются с резко возрастающей вероятностью клинического пневмонита и снижением функции легких (рис. 2.10). Различные другие значения облученного объема также предсказывают риск пневмонита, предполагая, что нет резкого порога, ниже которого риск незначительный (Marks et al., 2010a).

(334) Недостаток сведения плана 3D лечения к одному параметру для цели прогноза повреждения легкого в том, что не принимаются во внимание потенциальные региональные различия в чувствительности легкого или попадание сердца в поле облучения. Существуют данные экспериментов, доказывающие, что эти факторы могут повлиять на соотношение «доза-ответ» при радиационно-индуцированном угнетении функции легких (Travis et al., 1997; Novakova-Jiresova et al., 2005; Van Luijk et al., 2005).

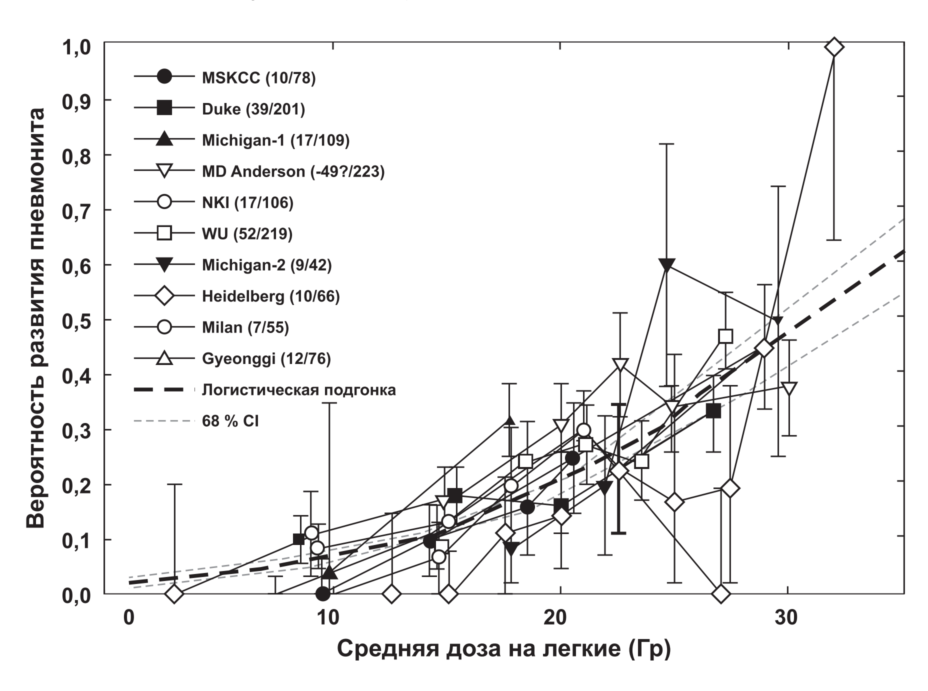



Рис. 2.10. Частота симптоматического лучевого пневмонита после фракционированного облучения части легкого в зависимости от средней дозы на легкое. Полный список использованных данных приводится в исходном рисунке в работе Marks et al. (2010a).

(335) Соотношение между дозой облучения и структурным повреждением легкого изучено Mah et al. (1987) и Van Dijk and Keane (1989). Получены определенные кривые частоты пациентов с изменением плотности более 5% по данным компьютерной томографии при значениях $ED_{50}$ 33–34 Гр фракциями по 2 Гр. Комбинация компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) также может использоваться для исследования зависимости «доза-ответ» для локальных изменений плотности легких, перфузии и газообмена посредством точного сопоставления местных SPECT изменений (на воксель) с конфигурацией соответствующего распределения объема дозы КТ-снимков. Логарифмические соответствия кривых «доза-ответ» при 15%-м изменении локальной перфузии, газообмена и плотности дало величину $ED_{15}$ в 31 Гр, 34 Гр и 40 Гр соответственно через 3–4 месяца после облучения

(Boersma et al., 1996). Частичное восстановление было отмечено через 18 месяцев для перфузии и газообмена (значение $ED_{15}$ составило 40 Гр) с несколько более низким восстановлением параметра плотности легкого ($ED_{15}$ – 46 Гр). Подобные кривые «доза-ответ» локального поражения легкого, в отличие от ответа общей функции легких, в целом независимы от объема облучения. Это иллюстрирует идею о том, что вероятность осложнений, возникающих в органах с параллельным расположением функциональных субъединиц, таких как легкое, связана с количеством поврежденных субъединиц, и, следовательно, с объемом ткани, облученной в высоких дозах. Вероятность повреждения каждой функциональной субъединицы, однако, зависит от дозы, но не от объема облученного органа.

(336) Хотя доза и объем облучения являются преобладающими факторами лучевого поражения легких, выявлены и некоторые другие факторы, связанные с лечением, которые вносят свой вклад в совокупный риск. Химиотерапия, особенно курсы с использованием сопутствующего блеомицина, доксорубицина или циклофосфамида, уменьшают толерантность легкого к лучевой терапии (Hrafnkelsson et al., 1987; Lagrange et al., 1988; Seppenwoolde et al., 2003; Mehta, 2005). Экспериментальные исследования на мышах указывают на значительный модифицирующий эффект с ФИД, равным 1,5–2,4 данных препаратов, принимаемых одновременно с лучевой терапией (Von der Maase et al., 1986). Несколько исследований изучали соотношение характеристик пациента (например, возраст, курение и сопутствующие заболевания) и биологических параметров (например, уровни циркулирующих цитокинов и риск повреждения), однако результаты не всегда последовательны (Mehta, 2005).

(337) Особо интересные дебаты развернулись вокруг возможности использовать значения TGF-β плазмы для идентификации пациентов, у которых, скорее всего, разовьется поражение легких после облучения. Было показано, что TGF-β играет существенную роль в развитии радиационно-индуцированного пневмофиброза в различных моделях животных (см. пункт 2.7.3). Несколько клинических исследований также показали, что постоянно повышенный уровень TGF-β плазмы в конце курса лучевой терапии рака легких является фактором риска развития лучевого пневмонита (Anscher et al.,1998; Fu et al., 2001). Однако другие исследования не подтвердили, что уровни TGF-β в плазме являются основным и независимым показателем повреждения легкого (De Jaeger et al., 2004; Evans et al., 2006). Комплексный анализ данных, полученных De Jaeger et al., показал, что средняя легочная доза тесно связана с уровнем TGF-β плазмы и что это является одним из самых важных прогностических факторов развития пневмонита. В недавнем обзоре биологических маркеров, предсказывающих риск радиационно-индуцированного повреждения легкого, авторы пришли к выводу, что на данный момент не существует какого-либо надежного и валидированного прогностического теста, который мог бы быть использован для обоснования лечения (Freckenstein et al., 2007a). Хотя у TGF-β есть потенциал соответствия требованиям предсказательности анализа, они заключили, что требуется больше проспективных исследований с соответствующим количеством пациентов, чтобы установить его истинную ценность.

## 2.7.3. Экспериментальные данные и механизмы повреждения

(338) Одним из ранних изменений в тканях облученного легкого является увеличение уровня альвеолярного сурфактанта, что можно наблюдать в течение нескольких часов после облучения и что, возможно, является прямым влиянием радиации на альвеолоциты 2-го типа (Rubin et al., 1980). Повышенный уровень альвеолярного сурфактанта может сохраняться в течение 2–6 недель, но устраняется с возникновением пневмонита. Еще одной ранней реакцией (в течение от нескольких дней до нескольких недель) является повреждение капиллярного эндотелия с соответствующими изменениями в проницаемости сосудов, которая ведет к экссудации протеинов плазмы в альвеолярные пространства. В течение 1-й недели после облучения также отмечаются изменения в перфузии легкого и оксидативный стресс. Все эти изменения происходят до потери альвеолоцитов 1-го типа и до того, как происходит денудация эпителия. Также может произойти очаговая денудация клеток эндотелия с закупориванием капилляров продуктами распада и тромбами в местах, где облучена базальная мембрана (Phillips and Margolis, 1972; Gross, 1980; Fleckenstein et al., 2007b).

(339) Поврежденные клетки эндотелия и альвеолоциты 2-го типа, так же как и активированные макрофаги, секретируют повышенные уровни различных воспалительных медиаторов, которые вызывают интерстициальное воспаление и альвеолярный коллапс (Arpin et al., 2005; Chen et al., 2005). Экспериментальные исследования показали, что эти изменения зависят от дозы облучения (Rubin et al., 2004) и часто двухфазны. Первичный ответ в легких мыши происходит в течение нескольких часов после облучения, за которым следует второй, когда имеет место более стойкая экспрессия воспалительных цитокинов, что совпадает с началом пневмонита (Rube et al., 2004). Воспалительный ответ в облученном легком характеризуется накоплением богатых протеином экссудатов с большим количеством мастоцитов и лимфоцитов. Альвеолярное пространство заполняется фибрином, продуктами распада клеток и увеличивающимся количеством макрофагов и других воспалительных клеток (Travis, 1980; Lehnert et al., 1991). Эти рекрутируемые воспалительные клетки также производят АФК и профибротические цитокины и, таким образом, закрепляют повреждение. Воспалительные изменения необязательно ограничиваются облученной частью легкого. Генерализованная гиперчувствительность может развиться в результате сопутствующей инфекции или иммуноопосредованных явлений (Morgan and Breit, 1995). Следовательно, ранняя фаза лучевого поражения легких происходит из-за комбинации потери клеток (альвеолоцитов 1-го типа и клеток эндотелия), повышенной микрососудистой проницаемости и повышенной продукции воспалительных цитокинов. Функциональными последствиями этого является зависящая от дозы повышенная частота дыхания (Travis et al., 1979) и летальность после однократной дозы, превышающей 11 Гр (Travis and Tucker, 1986).

(340) Поздняя фаза лучевого повреждения легких характеризуется прогрессирующим сосудистым склерозом и фиброзом альвеолярных перегородок. Альвеолы позже спадаются и замещаются соединительной тканью. Нарушенное легочное кровоснабжение с потерей капиллярной перфузии также регистрирова-

лось в областях облученного легкого без очевидного фиброза (Sharplin and Franko, 1989). Существуют экспериментальные доказательства, что предрасположенность к радиационно-индуцированному фиброзу легких наследуется и контролируется, по крайней мере, двумя аутосомными генами, функционирующими независимо (Franko et al., 1996; Haston and Travis, 1997). Хотя интерстициальный фиброз в какой-то степени является реакцией на паренхиматозную потерю клеток, различные цитокинопосредованные мультиклеточные взаимодействия между альвеолоцитами, клетками эндотелия, фибробластами и макрофагами участвуют как в возникновении, так и в поддержании фиброзного ответа (Rubin et al., 1992; Mac Donald et al., 1995; Morgan and Breit, 1995; Wall and Schnapp, 2006).

(341) В частности, TGF-β играет ключевую роль в развитии пневмофиброза посредством усиленной терминальной дифференциации клеток-предшественников фибробластов до фиброцитов (Finkelstein et al., 1994; Burger et al., 1998; Hill, 2005). Экспериментальные модели торакального облучения продемонстрировали дозозависимое увеличение выработки TGF-β, предшествующее легочному фиброзу (Finkelstein et al., 1994; Rube et al., 2000). Радиационно-индуцированное увеличение продукции TGF-β больше проявлялось у мышей линий, предрасположенных к фиброзу, чем в более резистентных линиях (Johnston et al., 1995). Дальнейшие доказательства вовлечения TGF-β получены из исследований, показывающих, что ингибирование TGF-β сигнала подавляет радиационно-индуцированную активацию TGF-β в облученных легких и снижает как воспалительный, так и фибротический ответ на облучение (Rabbani et al., 2003; Anscher et al., 2006, 2008). Следовательно, поздняя фаза лучевого повреждения легкого обусловлена комбинацией развивающегося фиброза и редукцией капиллярного русла, ассоциированных с нарушением перфузии легочной паренхимы.

(342) Ранние и поздние фазы повреждения легкого могут быть четко диссоциированы (Travis, 1980). Хотя за фазой тяжелого пневмонита часто следует фиброз, поздний фиброз может развиться без предшествующего пневмонита и при более низких дозах. Это было продемонстрировано в экспериментальных исследованиях торакального облучения мышей дробными дозами в течение нескольких недель. Эти исследования показывают значительное смягчение фазы острого пневмонита (Travis and Down, 1981) и значительную толерантность к повторному облучению через 2–6 месяцев после субтолерантного первичного облучения (Terry et al., 1988), хотя многие животные впоследствии погибли от позднего повреждения легкого. Смягчение острого повреждения с увеличением периода времени всего лечения, возможно, происходит из-за стимулирования пролиферации альвеолоцитов 2-го типа, что компенсирует потерю эпителиальных клеток в облученных легких и, следовательно, снижает острую реакцию. Количественная оценка данных по легким человека также указывает на существенный фактор времени для острого пневмонита, где-то около 0,5 Гр за день, в то время, как для позднего фиброза не было отмечено влияние фактора времени (Bentzen et al., 2000).

(343) Исследование фракционирования у экспериментальных животных показывает, что легкое обладает большой способностью восстанавливать субле-

тальные повреждения и что на толерантность сильно влияет значение дозы за фракцию. Экспериментальные данные по грызунам, свиньям и собакам в целом хорошо описываются линейно-квадратичной моделью и дают соотношение α/β равное 2–4 Гр (Herrmann et al., 1986; Parkins and Fowler, 1986;Mc Chesney et al., 1989; Vegesna et al., 1989). В исследованиях, в которых изучались последствия острого пневмонита и позднего фиброза вместе, отношение α/β зачастую было чуть ниже для фиброза. Оценки полупериода восстановления в легких, основываясь на заболеваемости пневмонитом, в основном варьируют в пределах 0,7–1,2 часов (Travis et al., 1987; Parkins et al., 1988; Vegesna et al., 1989; Van Rongen et al., 1990a, b). Некоторые исследования идентифицировали два компонента восстановления: с коротким периодом полувыведения, равным 0,4 часа (определяющим эффект), и медленным компонентом с периодом полувыведения, равным 4 часа (Van Rongen et al., 1993).

### 2.7.4. Нетерапевтическое облучение

(344) Анализ данных по пострадавшим от атомных бомбардировок в Японии демонстрирует значительное увеличение пожизненного риска смертности от заболеваний органов дыхания. Величина риска составляла около 18% на Зв для доз 0,5–2,5 Зв (Preston et al., 2003). Более ограниченное количество данных по пострадавшим от аварии ядерного реактора в Чернобыле также доказывает развитие фатального интерстициального пневмонита у лиц, перенесших трансплантацию костного мозга после облучения в дозах от 5,6 до 13,4 Гр (Баранов и др., 1989). Дополнительные сообщения также указывают на высокую частоту легочных инфекционных осложнений в образцах легких, взятых посмертно у лиц, переживших Чернобыльскую аварию (Власов и Квачева, 1996). По крайней мере, некоторые из этих случаев произошли, возможно, из-за оппортунистических инфекций, возникших в результате угнетения костного мозга, а не в результате прямого поражения легочной ткани.

*Внутреннее облучение*

(345) Лучше всего изученной формой лучевого пневмофиброза, связанного с внутренним облучением, является плутониевый пневмофиброз (ПП), который был продемонстрирован в клинических исследованиях работников плутониевого производства после облучения $^{239}$Pu (Хохряков и др., 1996; Окладникова и др., 2002; Newman et al., 2005) и в экспериментах над животными (Koshurnikova et al., 1972; Muggenburg et al.,1988; Brooks et al., 1992). Исследования, проведенные в Rocky Flats, показали повышенный риск пневмофиброза при дозах облучения легких >10 Зв (Newman et al., 2005). Более высокие дозы ассоциируются с ранним развитием и более тяжелой формой ПП. Латентный период симптоматического ПП обычно варьирует в пределах от 7 до 17 лет, но отдельные случаи регистрировались через 3–5 лет после начала воздействия плутониевого аэрозоля. Биохимические и гистологические признаки фиброза появляются достаточно рано, через 2 месяца после облучения.

(346) Типичная черта ПП – это проявление фиброза в основном в верхней части легких (Окладникова и Гуськова, 2001). В случае вдыхания радионукли-

дов их распределение в различных частях респираторного тракта зависит от размера частиц и их растворимости. Частицы, проникающие в легкие, могут быть абсорбированы макрофагами, способными к миграции, или альвеолоцитами 2-го типа. Растворимые радионуклиды могут попасть через стенку альвеол в кровоток. Задержка вдыхаемых радионуклидов в легких зависит от химической формы соединения (Dagle and Sanders, 1984). Вдыхаемый плутоний, особенно нерастворимые оксиды, сохраняется в течение многих лет после поступления*. Частицы плутония обычно депонируются в терминальных бронхиолах, перибронхиальных альвеолярных перегородках и субплевральных лимфатических сосудах. «Горячие участки» в маленьком объеме легких подвергаются воздействию более высоких доз, чем те, что рассчитаны для всего легкого, и этого достаточно, чтобы вызвать локальную гибель клеток (Hahn et al., 2004).

(347) Макрофаги, которые абсорбировали радионуклиды типа $^{239}$Pu, играют ведущую роль в развитии ПП. Изменения, происходящие в течение ранней стадии ПП, включают инфильтрацию очагов фиброза мононуклеарными клетками, окружающими альвеолы, альвеолярные ходы и бронхиолы; повышенное количество альвеолярных эпителиальных клеток 2-го типа и скопление экссудата. Позднее можно наблюдать скопление гистиоцитов, поглощающих экссудативный выпот. Происходит значительное утолщение альвеолярной перегородки из-за отека, образование соединительной ткани, скопление мастоцитов, плазматических и альвеолярных клеток. Разрастание соединительной ткани вокруг альвеол представляет собой морфологическую основу для развития ПП. Самой распространенной причиной смерти в случаях заболевания пневмофиброзом является прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность (Гуськова, 2004; Wall and Schnapp, 2006).

### 2.7.5. Резюме

(348) Симптоматическое повреждение легких распространено у пациентов, облученных при лечении рака легких, молочной железы, пищевода и лимфомы средостения. Ранняя фаза повреждения при пневмоните возникает из-за комбинации потери эпителиальных клеток, микрососудистой проницаемости и повышенной выработки воспалительных цитокинов. Позднее повреждение легких характеризуется прогрессивным сосудистым склерозом и интерстициальным фиброзом. Фиброз возникает частично как ответ на паранхиматозную потерю клеток, но и постоянная выработка фиброзных цитокинов, особенно TGF-β, активно участвует в этом процессе. Самыми важными факторами, определяющими риск лучевого пневмонита и фиброза, являются суммарная доза и объем облучаемого легкого. Другие факторы, например, генетическая предрасположенность, сопутствующие заболевания и дополнительная химиотерапия, могут модифицировать риск.

---

* В оригинале «после облучения» (примеч. ред.).

## 2.8. Мочевыводящие пути

### 2.8.1. Анатомические характеристики и пролиферативная организация

(349) Мочевыделительная система включает в себя почки, мочеточники, мочевой пузырь и уретру; она отвечает за водный и электролитный баланс и экскрецию токсичных конечных продуктов обмена веществ. Почки также продуцируют ренин, который участвует в гомеостатическом регулировании артериального давления, и эритропоэтин, стимулирующий выработку красных кровяных клеток в костном мозге.

*Почки*

(350) Почки – это парные органы, их основными функциональными субъединицами являются нефроны, организованные параллельным образом. В каждой человеческой почке более 1 миллиона нефронов, состоящих из клубочка с сетью капилляров для фильтрации крови и длинного сегмента канальцев (до 55 мм в длину у человека), разделенного на проксимальный извитой почечный каналец, отвечающий за резорбцию большой части воды и ионов из гломерулярного фильтрата; петлю Генли, которая генерирует высокое осмотическое давление в межклеточной жидкости мозгового слоя почек и дистальный извитой почечный каналец для резорбции ионов натрия. Нефроны переходят в систему собирательных трубочек, по которым вторичная моча поступает в мочеточники. Клубочки и извитые канальцы расположены в корковом веществе почек, собирающие канальцы и часть петель Генле – в мозговом веществе. Компактно уложенные сети капилляров клубочков тесно связаны с эпителиальными подоцитами и мезангиальными клетками и окружены капсулой Боумена. Эпителий капсулы Боумена связан с однослойным эпителием, выстилающим почечный каналец. Баланс между гломерулярной фильтрацией и канальцевой реабсорбцией поддерживается при помощи юкстагломерулярного аппарата, который секретирует ренин и регулирует как артериальное давление, так и объем плазмы. Этот баланс поддерживается при воздействии повреждающего фактора до тех пор, пока не достигается критический уровень повреждения и нефрон перестает функционировать. Параллельное расположение нефронов предоставляет значительную степень избыточности в почках и позволяет сохранять неповрежденные нефроны, чтобы поддерживать нормальную почечную функцию до тех пор, пока количество поврежденных нефронов не становится слишком значительным.

(351) Почка взрослого человека – это ткань с медленным восстановительным процессом с низким уровнем пролиферации как в канальцевых клетках, так и в клубочках (индекс включения метки <0,5%). Однако почка способна отвечать на хирургическое или химическое повреждение транзиторной повышенной пролиферацией, которая длится около 1 месяца после травмы. Облучение также вызывает раннее, зависящее от дозы увеличение пролиферации как в проксимальных канальцах (Otsuka and Meistrich, 1990), так и в клубочках (Robbins et al., 1994). Стимулированная пролиферация после облучения предшествует развитию функциональных нарушений и сохраняется в течение 6–12 месяцев

(т. е. в течение периода прогрессирования почечной недостаточности). Односторонняя нефрэктомия после облучения также провоцирует латентное почечное повреждение, но не стимулирует восстановление (Otsuka and Meistrich, 1992).

*Мочевой пузырь*

(352) Мочевой пузырь млекопитающего представляет собой полый мышечный орган, который собирает мочу, выделенную почками, и хранит ее до мочеиспускания через уретру. Мочевой пузырь состоит из слизистой оболочки с 3–5 слоями переходного эпителия, фиброзной соединительной ткани, содержащей кровеносные сосуды и нервные волокна, и трех слоев гладких мышц. Три сфинктера связаны со слоями мышц, это способствует удержанию мочи и позволяет накапливать мочу ниже той точки, при которой мочевой пузырь рефлекторно опорожнится. Поперечнополосатые мышцы тазового дна также участвуют в регулировании опорожнения.

(353) Уротелий – это полиплоидная ткань, в которой содержание ДНК возрастает от базальных (2n) до поверхностных клеток (полиплоидных). Поверхностные уротелиальные клетки, иногда называемые зонтичными клетками, очень крупные, покрывающие до 20 подлежащих эпителиальных клеток, когда мочевой пузырь наполнен. У них очень специализированная люминальная поверхностная мембрана, которая позволяет расширять и сужать пассаж воды и малых ионов между кровью и мочой. Люминальная поверхность этой плазматической мембраны включает гексагональные пластинки, разделенные более тонкими «петлевыми» областями, допускающими образование складок и инвагинацию мембраны по мере сокращения мочевого пузыря. Области пластинок содержат четыре важных мембранных белка, называемых уроплакины ($UP_s$). Было выявлено, что UP-III играет важную роль в поддержании непроницаемости уротелия (Hu et al., 2002). Слой гликозаминогликана также покрывает люминальную поверхность уротелия, который вместе с плотными соединениями между сопредельными поверхностными клетками еще больше ограничивает проницаемость (Hicks, 1975; Parsons et al., 1990).

(354) В нормальных условиях уротелий обладает очень медленным периодом регенерации клеток >100 дней. Однако он способен к быстрой регенерации в ответ на инфекцию, хирургический или химический стимул или после облучения. Механическое или химическое повреждение вызывает быструю пролиферацию в течение нескольких дней. Обычно она начинается в базальном слое, хотя клетки всех плоидных слоев способны делиться. Напротив, стимулированная пролиферация облученного мочевого пузыря грызунов начинается где-то через 3 месяца, совпадая с возникновением радиационно-индуцированной потери клеток и денудацией, и не достигает максимума (регенерация клеток <6 дней) в течение 6–9 месяцев (Stewart, 1986; Stewart and Williams, 1991). Исследования Stewart et al. показали, что мочевой пузырь мыши остается в состоянии стимулированной быстрой пролиферации до 19 месяцев после однократной высокой дозы облучения, что приводит к возникновению гиперплазированного, но дезорганизованного уротелия без замещения соответствующих дифференцированных полиплоидных поверхностных клеток (Stewart et al., 1980; Stewart, 1985).

## 2.8.2. Клинические данные по дозам терапевтического облучения

*Почки*

(355) Почки – самые чувствительные органы мочевыделительной системы. Низкая толерантность к радиации, позднее возникновение повреждений почек отмечалось с 1950-х годов (Kunkler et al., 1952; Luxton, 1961). Детальное обследование пациентов, получавших абдоминальное облучение в процессе лечения семиномы яичка, позволил установить, что полное облучение обеих почек в дозе до 23 Гр фракциями по 1 Гр в течение 5 недель вызывает значительный риск повреждения почек. Повреждения классифицировались как острый лучевой нефрит (латентный период 6–12 месяцев), хронический лучевой нефрит (1,5–4 года), доброкачественная артериальная гипертензия (1,5–5 лет), поздняя злокачественная артериальная гипертензия (1,5–11 лет) и протеинурия (5–19 лет). Позднее возникновение лучевой нефропатии было отмечено в обзоре 84 пациентов, получивших абдоминальные дозы около 20 Гр при лечении пептической язвы (Thompson et al., 1971).

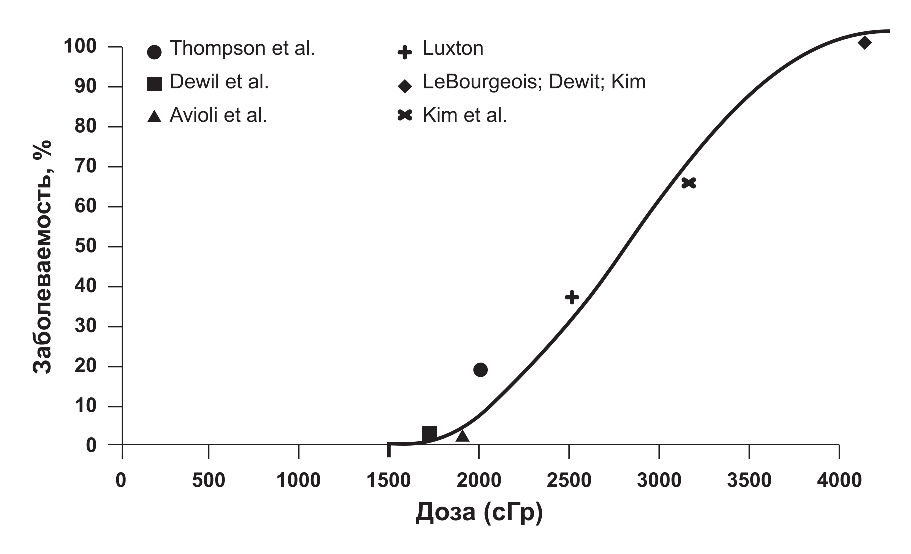



Рис. 2.11. Зависимость «доза-ответ» при симптоматическом повреждении почки после двухстороннего облучения почек (воспроизведено из работы Dawson et al., 2010).

Почечные заболевания развились у 31 пациента из 84 исследованных (37%) после латентного периода в 1–14 лет. Латентный период у более чем половины пациентов, у которых развилось поражение почек, длился >10 лет. Это указывает на необходимость длительного периода наблюдения при оценке толерантных доз для почек. Недавний обзор клинических данных локального облучения, включающего полностью обе почки, подтверждает 5%-ю распространенность повреждений через 5 лет после облучения в диапазоне доз 18–23 Гр при дозах на фракцию <1,25 Гр и 50%-й риск повреждений после облучения в дозе 28 Гр (Dawson et al., 2010) (рис. 2.11).

(356) Клинические симптомы острого лучевого нефрита включают отек, одышку, головную боль, рвоту и артериальную гипертензию. Также может развиться нормоцитарная анемия. Симптомами хронического лучевого нефрита являются: альбуминурия, артериальная гипертензия и снижение функции почек (повышение количества азота и креатинина сыворотки крови, снижение тока плазмы в почках). Пациенты с протеинурией могут иметь практически нормальную почечную функцию, хотя резерв почечной функции у них нарушен и в результате стресса может развиться почечная недостаточность. Доброкачественная артериальная гипертензия обычно сопровождается протеинурией и может привести к сердечно-сосудистым проблемам, если ее не лечить (Stewart and Williams, 1991; Cassady, 1995). Артериальная гипертензия, возникающая после облучения почек, является результатом повышенной выработки ангиотензина II, но неясно, обусловлено ли это повышенной секрецией ренина из-за радиационно-индуцированного повреждения сосудов и ишемии, или это происходит независимо от циркулирующих уровней ренина.

(357) Толерантные дозы для нарушения почечной функции после частичного облучения объема значительно выше, чем при облучении всего органа, из-за компенсаторного повышения функции и гипертрофии в противоположной необлученной или получившей низкую дозу почке. Этот компенсаторный эффект может поддерживать практически нормальную в целом почечную функцию, несмотря на значительное повреждение в облученной большими дозами почке. Для мониторинга прогрессирующего ухудшения канальцевой и гломерулярной функции облученных почек используется техника неинвазивной ренографии и внешнего сцинтиграфического сканирования. Частота снижения функции облученной почки зависит от дозы и объема облучаемого органа, рассчитанная $ED_{50}$ составляет <10 Гр (для фракционированного облучения 100% объема почки), увеличиваясь до 18,5 Гр для 20% объема облученного органа (Kost et al., 2002). Проспективные, последовательные снимки пациентов с абдоминальными опухолями показали, что снижение функции в почке, облученной большими дозами (>22 Гр, фракционированно), прогрессирует со скоростью 1>2% в месяц относительно противоположной почки (12>13 Гр), снижаясь до 60% от значения, зарегистрированного до лечения спустя 3 года, и до 25% спустя 6>9 лет (Dewit et al., 1990, 1993; Kost et al., 2002). Селективная ангиография и каптоприловая ренография выявили как структурные, так и функциональные дефекты сосудов у пациентов с радиационно-индуцированной почечной недостаточностью, что приводит к вазоренальной гипертензии в одной трети случаев (Verheij et al., 1994). В недавнем обзоре (Dawsin et al., 2010) было сделано предположение, что клинические данные соответствуют умеренному риску почечного повреждения при фракционированных суммарных дозах в 20 Гр на 50% объема почки и 26 Гр на 30–40% объема. Однако отмечено, что эти оценки могут иметь значительную неопределенность.

(358) Облучение всего тела (TBI), совмещенное с пересадкой костного мозга (BMT), обычно использовалось в 1980-х и 1990-х годах для лечения различных гемопоэтических злокачественных новообразований*; сегодня оно используется

* В оригинале «haematopoietic cancers» (примеч. ред.).

реже. Однократные дозы 7,5–10 Гр или суммарные дозы 12–14 Гр фракциями по 2 Гр были связаны с существенным риском нарушения почечной функции (Tarbell et al., 1988; Lawton et al., 1991; 1992; Lonnerholm et al., 1991; Rabinowe et al., 1991). Вообще, нефропатия после облучения всего тела начинается раньше (<1 год), чем после абдоминального облучения. В дополнение к типичным признакам радиационной нефропатии часто отмечается гемолитико-уремический синдром, основным местом повреждения являются клубочки. Данные пациенты обычно получают перед трансплантацией химиотерапию и иммунодепрессанты, которые значительно увеличивают риск почечного повреждения (Cheng et al., 2008). Однако ясно, что повреждение связано с дозой радиации, а распространенность нефропатии после пересадки костного мозга и облучения всего тела может быть уменьшена с 26 до 6% за 18 месяцев при использовании экранирования почки с целью уменьшения дозы на почку с 14 Гр до12 Гр за 7 фракций (Lawton et al., 1991, 1992).

*Мочевой пузырь и мочеточники*

(359) Мочевой пузырь и нижняя часть мочеточника получают большие дозы радиации во время лечения рака мочевого пузыря, простаты и шейки матки. Толерантность мочевого пузыря заметно выше, чем у почки, риск осложнений приблизительно составляет 5% для суммарных доз 55–60 Гр, применяемых фракциями по 2 Гр более чем за 5–6 недель. Суммарные дозы до 65 Гр фракциями по 2 Гр при облучении <50% объема мочевого пузыря могут не приводить к увеличению риска повреждения (Rubin and Casarett, 1972; UNSCEAR, 1982; Marks et al., 1995; Viswanathan et al., 2010). Однако риск повреждения может увеличиться значительно при облучении всего мочевого пузыря большими дозами за фракцию (Lindholt and Hansen, 1986) или при двух фракциях в день (Lievens et al., 1996; Moonen et al., 1997).

(360) Повреждения в результате более высоких доз или за более короткий период лечения включают воспалительный цистит, изъязвление, свищи, фиброз, сужение и непроходимость мочевых путей. Отмечается два вида повреждений: острая, транзиторная реакция, которая появляется к концу фракционированного курса терапии и устраняется в течение нескольких недель, и необратимая фаза повреждения, которая может проявляться постепенно приблизительно через 6 месяцев после лечения. Признаки острой фазы повреждения включают частое мочеиспускание и позывы к мочеиспусканию, дизурию. Первопричина этих признаков – воспаление (гиперемия и отек), иногда осложненное бактериальной инфекцией, которая поддается лечению антибиотиками (Stewart and Williams, 1991).

(361) Позднее прогрессирующее повреждение мочевого пузыря происходит из-за сочетания денудации уротелиальных клеток, формирования язв и некроза, телеангиэктазии подслизистой оболочки и развивающегося фиброза, который, вероятно, вторичен относительно позднего сосудистого повреждения и ишемии. Может также произойти формирование известковых отложений. Эти изменения обычно отмечаются в течение 2–3 лет после облучения и могут привести к постоянному сокращению емкости мочевого пузыря и в некоторых случаях требуют тотальной цистэктомии.

(362) Мочеточники являются более радиорезистентными, чем мочевой пузырь, и значительно более резистентными, чем тонкая кишка, которая находится в непосредственной близости. Частота непроходимости мочеточника после доз 60–70 Гр (фракциями по 2 Гр без предшествующей трансуретральной резекции) составляет <5 % (Marks et al., 1995). Относительная устойчивость мочеточников к развитию стеноза была также подтверждена в экспериментальных исследованиях у собак и крыс (Knowles and Trott, 1987; Kinsella et al., 1988; Gillette et al., 1989). Однако уротелиальная биопсия, взятая у украинцев, проживающих >15 лет на территориях, загрязненных цезием после Чернобыльской аварии, действительно показала очень высокий уровень распространения хронического пролиферативного цистита: 89% по сравнению с 19% в группе людей из незагрязненных областей Украины (Романенко и др., 2002). Кроме того, в анализах уротелиальной биопсии облученного населения были выявлены очень высокие уровни репаративных ферментов ДНК (основная и эксцизионная репарация нуклеотидов). Это соответствовало индукции окислительного стресса и активации репаративных ферментов долговременным облучением.

### 2.8.3. Экспериментальные данные и механизмы повреждения

*Почки*

(363) Экспериментальные исследования демонстрируют прогрессирующее, зависимое от дозы снижение почечной функции после локального облучения одной или обеих почек. Время появления повреждения обратно пропорционально дозе, но опасное для жизни ухудшение почечной функции обычно не отмечается ранее чем через 4–6 месяцев после облучения у грызунов, даже после однократных доз свыше 12 Гр, хотя это может произойти ранее у собак и свиней (Hoopes et al., 1985; Robbins et al., 1989). Существенное уменьшение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока (Robbins and Bonsib, 1995), повышенное образование мочи с низкой осмотической плотностью (Stevens et al., 1991; Williams and Denekamp, 1983) действительно происходят в течение 3 месяцев после облучения почек. Дозозависимое развитие анемии, артериальная гипертензия, повышение мочевины крови и протеинурия могут встречаться несколько позднее (Alpen and Stewart, 1984; Moulder et al., 2004).

(364) Дозы однократного облучения, приводящие к тяжелым функциональным нарушениям через >9 месяцев после облучения, находятся в диапазоне 7–9 Гр. Это соответствует данным гистологических исследований повреждений почек у резус-макак через 6–8 лет после облучения всего тела (TBI) в дозах 4,5–8,5 Гр. В клубочках отмечались легкое или умеренное увеличение мезангиального матрикса и капиллярная дилятация в сочетании с умеренной атрофией и фиброзом канальцев при дозах не ниже 7–8 Гр (Van Kleef et al., 2000). Толерантность почек у молодых животных (и у детей) в целом соответствует таковой у взрослых. Однако, как показано в исследовании новорожденных щенков биглей, подвергшихся облучению всего тела в дозах 2,2–3,6 Гр, порог дозы для почечного повреждения в незрелых развивающихся почках намного ниже (Jaenke and Angleton, 1990).

(365) Функциональные почечные нарушения являются неуклонно прогрессирующими даже после воздействия низких доз радиации. Это, несмотря на пролиферативную регенерацию, которая происходит и в клетках клубочков и канальцев через 1–3 месяца после облучения, а также регенерацию целых канальцев, которая отмечается через 15 месяцев (Withers et al., 1986; Otsuka and Meistrich, 1990; Robbins et al., 1994). Недостаточность функционального восстановления почек особенно очевидна в экспериментальных системах, когда почки облучаются повторно после низких начальных доз, недостаточных для возникновения нарушений в почках в течение <1 года (Stewart et al., 1988, 1989, 1994; Stewart and Oussoren, 1990; Robbins et al., 1991). Такие исследования показали, что отмечается незначительное и кратковременное восстановление и что повторное облучение «снимает маску» со скрытых повреждений, вызванных начальной низкой дозой радиации, и вызывает быстрое и тяжелое повреждение почек после повторного облучения. Это значит, что или происходящая пролиферативная регенерация недостаточна, чтобы компенсировать степень потери клеток после облучения почек, или выживающие, но поврежденные клетки неспособны к надлежащей организации и функционированию.

(366) Патогенез лучевой нефропатии в течение долгого времени являлся предметом обсуждения: некоторые исследователи рассматривали канальцы в качестве первичного места повреждения, другие считали, что критические повреждения локализуются в эндотелиальных клетках клубочков или в более крупных сосудах. В значительной степени эти различия во мнениях могут быть приписаны разным дозам и периодам наблюдения в исследованиях. Детальные морфогенетические исследования идентифицировали раннее повреждение (через 2–4 недели после высоких доз, 15 Гр) в клетках проксимальных канальцев, которое прогрессирует до очаговых потерь канальцевых клеток, первоначально группируясь вокруг дуговидных артерий и вен, а затем прогрессируя до более обширных участков некроза канальцев и интерстициального фиброза (Michalowski, 1986). Однако такое раннее повреждение канальцевых клеток не проявляется после доз облучения <12 Гр. Самые ранние морфологические изменения, отмеченные в облученных почках свиньи после низких доз (спустя 3–6 недель после 9,8 Гр), это отек и активация гломерулярных капиллярных эндотелиальных клеток с прикрепленными лейкоцитами (Jaenke et al., 1993; Robbins et al., 1993). За этими ранними изменениями следуют повышение капиллярной проницаемости и экссудация плазмы и компонентов эритроцитов, а также повышение выработки воспалительных и тромботических медиаторов активированными эндотелиальными клетками (Weshler et al., 1988; Robbins and Bonsib, 1995; Stewart et al., 2001). Основными признаками в более поздний период являются: утолщение клубочковых капиллярных петель, телеангиэктазия капилляров, мезангиолизис, клубочковый тромбоз и клубочковый склероз. Тромбозные повреждения происходят как в артериолах, так и в более крупных артериях; нетромбозные окклюзионные повреждения интимы также происходят в крупных артериях. Изменения канальцев во время этого периода включают утолщение базальной мембраны, клеточную атрофию с последующим некрозом и интерстициальным фиброзом (Stewart and Williams, 1991; Robbins and Bonsib, 1995).

(367) Исследования фракционирования показывают, что почки обладают большой способностью восстанавливать сублетальные повреждения и их толерантность сильно зависит от размера дозы за фракцию. Экспериментальные данные в целом хорошо описываются линейно-квадратичной моделью (ЛК), а отношение $\alpha/\beta$ в 2–3 Гр соответствует большинству экспериментальных данных по дозам на фракцию в 2–10 Гр (Stewart and Williams, 1991; Joiner et al., 1992). Расчетный период полувосстановления составляет порядка 1,3–2 часов (Van Rongen et al., 1990a; Joiner et al., 1993). Были показаны отклонения от ЛК модели для дозы на фракцию <1–2 Гр при использовании больше одной фракции в день (Stewart et al., 1987b). Это отклонение может частично быть объяснено неполным восстановлением во время коротких интервалов между фракциями <6 часов, хотя этому может также способствовать уменьшение индукции молекулярных репаративных механизмов при низких дозах на фракцию (Joiner and Johns, 1988).

(368) Цисплатин иногда применяют в комбинации с абдоминальным облучением (например, для лечения цервикальных и тестикулярных раковых опухолей). Важным вопросом при этом является повышенная повреждаемость почек, так как цисплатин, как известно, вызывает дистрофию и некроз проксимальных извитых канальцев. Повреждение почек развивается в течение одной недели после применения цисплатина, но обычно проходит в течение 1–3 месяцев, если только не были использованы очень высокие дозы. Цисплатин, полученный до или после облучения, также значительно увеличивает позднее повреждение почек, особенно когда препарат получают после облучения (Stewart et al., 1987a; Moulder and Fish, 1991; Van Rongen et al., 1994). Это может частично объясняться уменьшением клиренса препарата у животных в связи с развивающимся лучевым поражением (Moulder et al., 1986), но, индуцированный препаратом лизис-клеток, также, вероятно, ускоряет субклиническое лучевое поражение. Было выяснено, что, независимо от механизма, воздействие цисплатина, полученного через несколько месяцев после низких или умеренных доз облучения почки, было намного более токсичным, чем при его применении в обратном порядке.

*Мочевой пузырь*

(369) Экспериментальные исследования у мышей позволили идентифицировать острую транзиторную функциональную реакцию, которая наблюдается в течение первого месяца после облучения, а также необратимую фазу повреждения, которая прогрессирующим образом развивается приблизительно через 4–6 месяцев, в зависимости от дозы.

(370) Во время острой фазы отмечаются уменьшение емкости мочевого пузыря и увеличение частоты мочеиспускания, при пороговой однократной дозе ($ED_1$) >10 Гр и $ED_{50}$, приблизительно равной 20 Гр (Stewart and Williams, 1991; Dorr and Schultz-Hector, 1992; Dorr and Beck-Bornholdt, 1999). Это раннее повреждение не связано с выраженным некрозом или потерей уротелия (Stewart, 1986; Dorr et al., 1998), хотя при использовании электронной микроскопии можно обнаружить отечную цитоплазму и лизосомы как в уротелиальных, так

и в капиллярных клетках (Antonakopoulos et al., 1984). Сокращение числа больших поверхностных клеток также проявляется в течение раннего периода после облучения (Jaal and Dorr, 2006a).

(371) Высокоспецифичные полиплоидные поверхностные уротелиальные клетки в норме формируют непроницаемый барьер, предотвращая перенос ионов через мочевой пузырь. Механическая травма или химические канцерогенные вещества повреждают люминальные мембраны этих клеток, что увеличивает проницаемость (Hicks, 1975) и вызывает химическое раздражение стенки мочевого пузыря компонентами мочи. Радиация также вызывает ранние изменения в уровнях выработки различных белков, включая прогрессирующую потерю уроплакина-III, в уротелиальных клеточных мембранах, что ослабляет барьерную функцию уротелия в течение первого месяца после облучения (Dorr et al., 1998; Jaal and Dorr, 2006b). Ранние транзиторные изменения экспрессии COX2 и метаболизма простагландинов в эндотелиальных клетках также индуцируются облучением мочевого пузыря, что приводит к вазодилятации, повышению мышечного тонуса и уменьшению емкости мочевого пузыря (Jaal and Dorr, 2006b, c). Повышение экспрессии ICAM-1 в эндотелиальных клетках капилляров вызывает раннюю воспалительную реакцию (Jaal and Dorr, 2005).

(372) Через 3–6 месяцев после облучения мочевого пузыря мыши отмечается денудация уротелиальных клеток при повышенной пролиферативной активности оставшихся эпителиальных и эндотелиальных клеток, что приводит к многоочаговой атипичной гиперплазии. Поверхностные клетки утрачивают характерные люминальные мембраны, уменьшаются в размере и становятся незрелыми. Отмечаются также гиперплазия эндотелиальных клеток и повышенное просачивание микроциркуляторной части сосудистого русла подслизистой оболочки наряду с периваскулярным фиброзом и дистрофией мышечных слоев с увеличенной иммунореактивностью TGF-β и депонированием коллагена (Stewart, 1986; Kraft et al., 1996; Jaal and Dorr, 2006c). В мочевом пузыре мыши через 1 год после облучения образуются камни (Stewart, 1986), а у крыс облучение вызывало уротелиальные опухоли, развившиеся через 20 месяцев после облучения (Antonakopoulos et al., 1982). Тяжелые уротелиальные изменения и развивающийся фиброз в подслизистой оболочке и мышечных слоях приводят к постоянно увеличенной частоте мочеиспускания и уменьшению емкости мочевого пузыря (Stewart et al., 1978, 1991; Lundbeck et al., 1993).

(373) Исследования фракционирования у мышей показали значительное уменьшение поздних повреждений с увеличением числа фракций с суммарными дозами приблизительно в 70 Гр в 20 фракциях, что эквивалентно повреждению после однократной дозы в 25 Гр. Линейный квадратичный (ЛК) анализ позднего функционального повреждения после облучения мочевого пузыря позволил оценить α/β отношение, равное 4–7 Гр, что немного выше, чем для большинства других медленно делящихся тканей (Stewart et al., 1981, 1984; Dorr and Bentzen, 1999). Линейный квадратичный анализ фракционированных данных острого функционального повреждения после облучения мочевого пузыря дает α/β отношение в 11–12 Гр, что совместимо с другими остро реагирующими эпителиальными тканями, хотя истощение популяции уротелиальных клеток, по

всей видимости, не является причиной ранних реакций (Dorr and Schultz-Hector, 1992).

(374) Облучение таза иногда совмещается с применением таких препаратов, как циклофосфамид (рак яичника, рабдомиосаркома урогенитального тракта) или цисплатин (рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак яичника). Циклофосфамид является особенно токсичным для мочевого пузыря, так как прямой контакт его метаболитов с уротелием вызывает эпителиальную денудацию и кровоизлияние. Это сопровождается быстрой пролиферацией в оставшихся уротелиальных клетках (Stewart, 1985). Экспериментальные исследования, в которых циклофосфамид принимался до или после облучения мочевого пузыря мыши, показали увеличенное повреждение (частое мочеиспускание, гематурия и уменьшение емкости мочевого пузыря) в течение 1 месяца после облучения. Частично причиной данного эффекта, вероятно, является стимулирование пролиферации уротелия после применения циклофосфамида и ускорение развития латентного лучевого поражения. Увеличение позднего повреждения также отмечается при сочетанном применении облучения и циклофосфамида, хотя это, скорее всего, происходит в значительной степени из-за совокупной токсичности этих двух агентов, а не из-за повышенной чувствительности к радиации (Edrees et al., 1988; Lundbeck et al., 1993). Цисплатин не является специфически токсичным для мочевого пузыря, если применяется отдельно, но значительно увеличивает как ранние, так и поздние лучевые поражения (Lundbeck and Overgaard, 1992; Lundbeck et al., 1993).

(375) При лечении поверхностных карцином мочевого пузыря часто применяют комбинацию трансуретральной резекции и интравезикальной химиотерапии. При развитии впоследствии рецидивов применяется или цистэктомия, или лучевая терапия. Экспериментальное исследование на мышах показало, что повторное применение интравезикально Митомицина С или доксорубицина вызывает острое транзиторное повреждение мочевого пузыря (увеличение частоты мочеиспускания и уменьшение емкости мочевого пузыря), но это не повышало его чувствительность к последующему облучению (Post et al., 1995).

### 2.8.4. Резюме

(376) Повреждение почек является причиной, которая ограничивает абдоминальное облучение, включающее обе почки. Почечное повреждение начинается поздно (> спустя 10 лет после низких доз) и прогрессирует. Это подчеркивает необходимость долгосрочного наблюдения для оценки толерантности. Защита (частичная) одной почки значительно увеличивает толерантность благодаря компенсаторной функции контралатеральной почки. У ранее облученных почек увеличивается риск повреждения в результате последующего воздействия нефротоксических агентов (например, химиотерапии).

(377) Толерантность к радиации мочевого пузыря значительно выше, чем у почки. Однако у значительного количества пациентов, облученных более высокими дозами при лечении рака простаты, рака шейки матки или рака мочевого пузыря, развивается повреждение мочевого пузыря. Транзиторное увеличение

частоты мочеиспускания появляется к концу курса лечения вследствие воспаления и отека слизистой оболочки мочевого пузыря. Это может сопровождаться телеангиэктазией и эрозией слизистой оболочки мочевого пузыря и прогрессирующим фиброзом стенки мочевого пузыря приблизительно через 6–12 месяцев, что приводит к постоянному сокращению емкости мочевого пузыря.

## 2.9. Костно-мышечная система

### 2.9.1. Анатомические характеристики

(378) Кость представляет собой структурный каркас тела, она обеспечивает прикрепление для скелетных мышц и защиту для мозга, грудных и тазовых органов. Кости также обеспечивают пространство для кроветворения, накапливают, сохраняют и выделяют кальций и другие ионы. Кость содержит 99% всего объема кальция в теле и значительную часть фосфата. Если взвесить, то 60% массы кости составит кальций, в то время как коллаген составляет 30%.

(379) Костный матрикс содержит костные клетки-предшественники, остеобласты, остеоциты и остеокласты, а также довольно богатую сеть кровеносных сосудов. Сосуды кровоснабжают костномозговые синусы, где происходит кроветворение.

(380) Кость имеет либо интрамембранное, либо эндохондральное строение. Формирование внутренних мембран как, например, в небольших костях, телах позвонков и черепе, происходит путем созревания остеопрогениторных клеток до остеобластов, которые вызывают депонирование минерализованного костного матрикса. И, напротив, эндохондральное формирование кости имеет место в хрящевых эпифизарных пластинках, так называемых «зонах роста». Здесь клетки хряща формируют столбики, в которые затем внедряются остеобласты, депонирующие коллаген и гидроксиапатит вдоль хрящевого матрикса.

(381) Сращение переломов кости состоит в удалении мертвых клеток и других веществ и сопровождается депонированием остеоидной ткани вокруг фрагментов; формируется так называемая костная мозоль.

(382) Отдельные волокна скелетных мышц являются синцитием актина, миозиновых нитей и множественных ядер, расположенных по периферии клеток, заключенных в тонкую соединительнотканную оболочку – эндомизий. Мышечные пучки формируются несколькими мышечными волокнами, заключенными в перимизий, в то время как сами мышцы состоят из нескольких пучков, покрытых эпимизием.

### 2.9.2. Клинические данные по терапевтическим дозам облучения

(383) Четыре типа нераковых осложнений, имеющих клиническое значение, встречаются после облучения кости: лучевой остеонекроз, патологический перелом, нарушение консолидации перелома и роста кости у детей. Толерантность кости к радиации в конкретной ситуации зависит от возраста, включения зон

роста кости в облучаемые области, и от включения специфических зон роста, и от наличия другой патологии ткани, такой, как кариозные зубы, инфекции или опухоли.

(384) Зрелая кость относительно радиорезистентна (Parker, 1972). Дозы облучения до 65 Гр (фракциями по 2 Гр) даже суставных щелей обычно не приводят к существенному повышению заболеваемости. Самая важная детерминанта риска осложнений – это объем костной ткани, облученной в дозах >55 Гр (Karasek et al., 1992).

(385) Лучевой остеонекроз – важное клиническое осложнение облучения кости. Клиническое проявление лучевого остеонекроза обычно имеет место через >1–2 года после лечения. Оно наиболее часто отмечается в кости нижней челюсти или височной кости после лечения неоплазм головы и шеи и в тазу, крестце или шейке бедра после лечения тазовых опухолей. Лучевой остеонекроз возникает у 2–20% пациентов, когда используются фракционированные дозы облучения, превышающие >60–65 Гр (Cooper et al., 1995; Fajardo et al., 2001). Emami подсчитал, что суммарные фракционированные дозы для 5 и 50%-го некроза шейки бедра за 5 лет составили 52 Гр ($ED_{5/5}$) и 65 Гр ($ED_{50/5}$) (Emami et al., 1991). Для нарушения функции височно-мандибулярного сустава оцененные эквивалентные дозы составили 60 Гр ($ED_{5/5}$) и 72 Гр ($ED_{50/5}$).

(386) Спонтанные стрессовые переломы – клинически важное осложнение облучения кости. После терапевтических доз радиации часто встречаются рентгенологические данные о (бессимптомных) стрессовых переломах. Хотя многие стрессовые переломы протекают бессимптомно, они могут вызывать боль и повышение предрасположенности к травме, что приводит к явным переломам (Blomlie et al., 1996). Что касается открытых переломов, они заживают медленно, или полного заживления не происходит вообще. Пациенты с нарушениями со стороны соединительной ткани особенно предрасположены к радиационно-индуцированным стрессовым переломам (Bliss et al., 1996). Расчетные суммарные толерантные дозы (фракциями по 2 Гр) для патологических переломов ребер после облучения стенки грудной клетки составляют 50 Гр ($ED_{5/5}$) и 65 Гр ($ED_{50/5}$) соответственно (Emami et al., 1991). Отношение $\alpha/\beta$ для спонтанных переломов ребер после лучевой терапии рака молочной железы, как было подсчитано, находилось в диапазоне 1,8–2,8 (Overgaard, 1988; Hopewell, 2003).

(387) В отличие от зрелой кости, растущая кость является одной из наиболее радиочувствительных тканей (Tefft, 1972). Клинические проявления после лучевой терапии у детей включают замедленный или асимметричный рост, сколиоз, лицевые дефекты и микрогнатию (Sonis et al., 1990). Более тяжелые изменения отмечаются у маленьких детей, особенно младше двух лет. Клинические наблюдения предполагают, что суммарная фракционированная доза $ED_{5/5}$ для растущей детской кости находится в диапазоне 15–30 Гр, доза 25 Гр часто предлагается в качестве критического порога (Fajardo et al., 2001). В соответствии с клиническими наблюдениями, исследования лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки, также показывают значительное зависимое от возраста замедление роста у лиц обоих полов, которые на момент бомбардировки были моложе 19 лет (Nakashima et al., 2002).

(388) Облучение скелетной мускулатуры происходит в клинических учреждениях во время диагностических процедур, при радиотерапевтическом лечения рака и для предотвращения гетеротопического остеогенеза у пациентов, которые проходят процедуру по замене сустава. Зрелые мышцы являются относительно радиорезистентными, но в меньшей степени, чем предполагалось ранее. Лучевая реакция скелетных мышц проявляется в выраженном эффекте объема (а именно в том, что повреждение становится клинически явным, главным образом, после облучения крупных групп мышц). Осложнения, которые часто прогрессируют в течение многих лет, включают контрактуры, боль и потерю мышечной функции (Stinson et al., 1991). Расчетное значение $ED_5$ составило приблизительно 55 Гр (фракциями по 2 Гр) (Karasek et al., 1992).

### 2.9.3. Экспериментальные данные и механизмы повреждений

(389) Исследования облученного растущего хряща показали, что хондроциты становятся перманентно стерильными после однократных доз облучения более 18 Гр, но в основном восстанавливаются, если дозы ниже 10 Гр (Walker and Kember, 1972a, b).

(390) Исследования на животных показали, что реакция кости на облучение сильно зависит от размера фракции; сообщается об α/β отношении, равном 4–6 Гр (Eifel, 1988; Masuda et al., 1990). Эксперименты с облучением большой берцовой кости крысы показывают, что замедление роста, главным образом, зависит от потенциала роста, оставшегося во время облучения (Gonzales and Van Dijk, 1983). Задержка роста после облучения может быть связана с уменьшенной локальной экспрессией паратгормона связанного белка (PTHrP) и/или индийского ежика (IHh) (ключевых регуляторов зоны роста хондроцитов) (Pateder et al., 2001; Bakker et al., 2003; Damron et al., 2004).

(391) Влияние дозы облучения, последовательности и интервала на восстановление кости было исследовано на крысах со стандартным повреждением бедра в виде просверленного отверстия (Arnold et al., 1998). С дооперационным облучением отрицательное воздействие облучения на регенерацию кости было одинаковым в интервале от 1 до 180 дней. Напротив, если облучение в течение первых 3 дней после операции влияло на исцеление так же, как и дооперационное облучение, то воздействие было значительно уменьшено, когда облучение проводилось спустя по крайней мере 4 дня после индуцирования дефекта кости. Данные экспериментов с локальным облучением и облучением всего тела, с использованием пересадки костного мозга или без нее свидетельствуют о том, что клетки-предшественники, постмитотические остеокласты имеют гемопоэтическое происхождение (Hosokawa et al., 2007). Поскольку облучение влияет на жизнеспособность кости, стабильность хирургических имплантантов также значительно снижена в облученной по сравнению с необлученной костью карликовой свиньи (Verdonck et al., 2008), хотя в литературе мнения о том, является ли ухудшение клинически значимым, расходятся (Nishimura et al., 1998; Colella et al., 2007).

(392) Исследования новорожденных крыс позволили предположить, что радиационно-индуцированная гибель миоцитов происходит в результате апоптоза (Olive et al., 1995). Апоптозная реакция была подавлена циклогексимидом, что позволило предположить связь с синтезом белка. Было рассчитано α/β-отношение для радиационно-индуцированного повреждения мышц, равное приблизительно 4 Гр (Gillette et al., 1995). Несмотря на то что мультиядерные мышечные волокна дифференцированы и, следовательно, неспособны к митотической активности, существуют доклинические данные, предполагающие, что регенерация скелетных мышц может произойти посредством слияния стволовых клеток мышц (клеток-сателлитов) с поврежденными мышечными волокнами или последних друг с другом, с формированием новых мышечных волокон (Schultz and Mc Cormic, 1994; Sabourin and Rudnicki, 2000). Клетки-сателлиты, вероятно, происходят из отдельной популяции циркулирующих или интерстициальных стволовых клеток. Эти клетки способны индуцировать регенерацию мышц взрослых после различных типов абляционного повреждения, включая облучение (Adams et al., 2002; Collins et al., 2005). Полученные из мышц клетки также способны к дифференциации в клетки крови и, таким образом, участвуют в восстановлении гемопоэза после облучения (Pang, 2000).

### 2.9.4. Внутреннее облучение

(393) Клинические данные относительно эффектов внутреннего облучения кости получены из исследований лиц, облученных радиоизотопами в процессе профессиональной деятельности, или пациентов, которым назначали радиоизотопы с лечебной целью.

(394) Внутреннее облучение остеотропными радионуклидами может быть подразделено на категории: тропное к объему и тропное к поверхности. Кальций (Ca), радий (Ra) и стронций (Sr) являются элементами, тропными к объему. Элементы, тропные к объему, могут первоначально депонироваться на поверхности, но, в конечном счете, инкорпорируются в костный матрикс. Плутоний (Pu) и торий (Th) являются примерами элементов, тропных к поверхности. Элементы, тропные к поверхности, накапливаются на периостальных и эндостальных поверхностях кости.

(395) Долгосрочные эффекты различных изотопов Ra (радий) тщательно изучены (Schmitt and Zamboglou, 1990). Например, поздние лучевые повреждения, включая инфаркт кости, асептический некроз и очаговый склероз, отмечаются при носительстве $^{226}$Ra во всем теле выше 0,004 МБк (Hasterlik et al., 1964). У детей и подростков могут иметь место задержка роста, образование остеохондромы и дефекты зубов. Доклинические исследования установили зависимость «доза-ответ» и влияние различных изотопов на виды переломов, сращение переломов и на другую патологию (Schmitt and Zamboglou, 1990). Исследования собак биглей показывают, что явные стрессовые переломы происходят после облучения $^{226}$Ra в дозе более 20 Гр или $^{239}$Pu в дозе более 10 Гр. Назначение $^{90}$Sr, напротив, не было связано с переломами, даже после накопленных средних доз на скелет до 135 Гр (Lloyd et al., 2001).

### 2.9.5. Резюме

(396) Эффекты облучения, наблюдаемые в кости и скелетных мышцах, являются, главным образом, поздними эффектами, которые проявляются через месяцы – годы после радиационного облучения. В то время как зрелая кость относительно радиорезистентна, растущая кость более радиочувствительна, и детектируемая задержка роста может проявиться после низких доз облучения. Следовательно, несмотря на то, что костно-мышечные лучевые эффекты представляют собой незначительную проблему для большинства взрослых больных раком, они представляют собой серьезную проблему для лиц, перенесших рак в детстве.

## 2.10. Эндокринная система

### 2.10.1. Анатомические особенности и функциональная организация

(397) Эндокринная система – интегрированная система малых органов, которая включает в себя секрецию внеклеточных сигнальных гормонов, которые способствуют регулированию метаболизма, роста, половой зрелости, воспроизводства, функции тканей и поведения. Эндокринная система состоит из центральных эндокринных желез (гипоталамус, эпифиз и гипофиз) и периферийных эндокринных желез (щитовидная железа, паращитовидная железа и надпочечники). Периферийные эндокринные железы регулируют физиологические функции, такие, как водно-солевой метаболизм, воспалительные и иммунные реакции, репродуктивную функцию через секрецию гормонов [например, соматотропин (ГР), пролактин (ЛТГ), тиреотропный гормон (ТТГ), адренокортикотропный гормон (АКТГ), лютеостимулирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)]. Клетки APUD-системы (диффузная нейроэндокринная система), которые вырабатывают биогенные амины и полипептидные гормоны, регулирующие моторику полых органов (например, кровеносных сосудов и кишечника), также относятся к эндокринной системе. Гормон-продуцирующие тестикулярные клетки (клетки Лейдига), фолликулярные клетки яичников (продуценты эстрогена), тимус и островки Лангерганса поджелудочной железы относятся к «диффузной эндокринной системе». В то время как островки Лангерганса являются частью эндокринной системы, они также рассматриваются в рамках желудочно-кишечной системы как часть поджелудочной железы.

(398) Нарушения эндокринной системы обычно возникают после лучевой терапии, они встречаются у 50% лиц, переживших рак в детстве, и включают нарушение роста, дисфункцию щитовидной железы, нарушение полового созревания и бесплодие (Sklar, 2002). Эти проблемы могут возникнуть вскоре после лечения или могут не проявляться в течение многих лет. Поэтому долгосрочное наблюдение перенесших рак важно для мониторинга, лечения и, если возможно, для предотвращения заболеваемости.

## 2.10.2. Гипоталамо-гипофизарная дисфункция

(399) Краниальное облучение при лечении опухолей мозга, носоглоточной карциномы, острого лимфобластного лейкоза или лучевая терапия всего тела в процессе подготовки к трансплантации костного мозга может привести к гипоталамо-гипофизарной дисфункции (гипопитуитаризм) и множественным проявлениям дефицита гипофизарного гормона (Toogood, 2004; Agha et al., 2005; Schneider et al., 2006). Степень и время возникновения этого дефицита зависят от суммарной дозы облучения, графика фракционирования и времени после лечения. Гипоталамус более чувствителен к радиации, чем гипофиз. Соматотропин является самым восприимчивым к облучению гормоном передней доли гипофиза, затем гонадотропин, кортикотропины и тиреотропин (Littley et al., 1989; Gleeson and Shalet, 2004). Изолированный дефицит гормона роста может развиться спустя 10 и более лет после фракционированных доз в 10–12 Гр (Holm et al., 1996; Brennan and Shalet, 2002), в то время как более высокие дозы (более чем 60 Гр фракциями по 2 Гр) могут привести к гипопитуитаризму (Darzy and Shalet, 2003). Частота и тяжесть гипоталамо-гипофизарной дисфункции увеличиваются со временем после облучения из-за вторичной гипофизарной атрофии (Schmiegelow et al., 2000). Некоторые данные показывают повышенную радиочувствительность у детей (Heikens et al., 1998; Agha et al., 2005).

(400) Краниальное облучение при лечении опухолей мозга у детей фракционированными дозами более 30 Гр фракциями по 2 Гр приводит к дефициту соматотропина и нарушению роста у большинства пациентов, проявляющееся в течение двух лет. Высокая фракционированная доза краниального облучения (>54 Гр) может вызвать пан-гипопитуитаризм (Darzy and Shalet, 2003). Более низкие дозы, <24 Гр, могут быть связаны с преждевременным половым созреванием, нарушением подросткового ростового скачка из-за относительного недостатка гормона роста и снижения подросткового роста позвоночника (Crowne et al., 1992). Фракционированное краниальное облучение в дозе 18–24 Гр при лечении острой лимфоцитарной лейкемии в 1971–1990 гг. в Великобритании ассоциировалось с дефицитом гормона роста в 50% случаев. Лучевая терапия всего тела более низкими дозами (7,5–15,75 Гр фракционированно) может также быть связана с подростковым дефицитом гормона роста, дисфункцией щитовидной железы и радиационно-индуцированной дисплазией скелета.

(401) Было показано, что после краниального облучения в дозе 1–2 Гр при лечении доброкачественных болезней, имевших место в детстве, проявляется связанный с облучением избыток доброкачественных гипофизарных опухолей (Ron et al., 1988). Повышенный риск гипофизарных аденом также наблюдался у лиц, переживших атомную бомбардировку (Preston et al., 2002).

(402) В результате облучения гипоталамуса фракционированными дозами >50 Гр может развиться гиперпролактинемия, что может вызвать подавление гипоталамо-гипофизарной гонадной оси, а это приводит к гипогонадизму (Sklar, 2001). Ожирение также может стать результатом краниального облучения (>51 Гр фракционированными дозами) из-за повреждения вентромедиального гипоталамуса и дефицита гормона роста (Cohen, 2003). Не сообщается о взаи-

мосвязи дефицита антидиуретического гормона (АДГ) и краниального облучения. Радиационно-индуцированный центральный несахарный диабет встречается весьма редко.

(403) При хроническом поступлении в организм $^{90}Sr$ гипофиз является единственной эндокринной железой, которая подвергается облучению, из-за ее топографической близости к кости. Исследования у крыс указывают на высокую радиорезистентность гипофиза к структурному повреждению при хроническом облучении $^{90}Sr$. Гипогонадизм (прекращение овогенеза и сперматогенеза) и гипотиреоз были отмечены только при дозах, превышающих накопленную дозу в 150 Гр. В надпочечниках этих животных также отмечались гиперплазированные и дистрофические изменения (пикноз ядер и лизис, дезориентация слоев клубочковой и фасцикулярной зон, наличие двухъядерных и гигантских клеток) (Шведов и Аклеев, 2001).

### 2.10.3. Патология щитовидной и паращитовидной желез

(404) С заболеваниями щитовидной железы обычно сталкиваются после радиационного лечения рака либо после вторичного нарушения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, либо после прямого повреждения непосредственно щитовидной железы. Нарушения щитовидной железы могут проявиться в виде дисфункции щитовидной железы, узелков и редко в виде рака щитовидной железы (Livesey and Brook, 1989; Ron et al., 1989). Центральный гипотиреоз с дефицитом тиреотропного гормона (ТТГ) может развиться после краниального или краниоспинального облучения, хотя это встречается редко при фракционированных дозах ниже 40 Гр. Однако имеются некоторые данные, позволяющие предположить, что более низкие дозы могут быть связаны с клинически значимыми, но небольшими нарушениями секреции тиреотропина, несмотря на явно нормальные биохимические уровни гормона щитовидной железы и ТТГ. Прямое повреждение щитовидной железы после облучения шеи фракционированной дозой >18 Гр (Cohen, 2005) обычно проявляется в виде гипотиреоза с низким уровнем $T_4$ и повышенным ТТГ. Факторами риска являются доза облучения, женский пол и более пожилой возраст на момент диагностирования; самый высокий риск имеет место через 5 лет после облучения (Sklar et al., 2000). Гипертиреоз может также развиться приблизительно через 8 лет после фракционированного облучения в дозе >35 Гр, но это встречается реже (Hancock et al., 1991; Sklar et al., 2000). Химиотерапия является независимым фактором риска развития дисфункции щитовидной железы и может потенцировать радиационно-индуцированное повреждение.

(405) Аутоиммунный тиреоидит изучался у лиц, облученных низкими или средними дозами внешнего облучения или радиоактивным йодом, но результаты не были последовательны (Nagataki et al., 1994; Davis et al., 2004; Volzke et al., 2005; Imaizumi et al., 2006; Tronko et al., 2006; Agate et al., 2008). В недавних исследованиях населения, облученного $^{131}I$ в результате Чернобыльской аварии, сообщается о связи между радиацией и уровнем сывороточных тиреоидных антител, но не с распространенностью аутоиммунного тиреоидита (Tronko et al., 2006; Agate et al., 2008).

(406) Как внешнее облучение, включающее шею, так и радиоактивный йод приводят к повышенному риску развития доброкачественных узелковых образований щитовидной железы, включая аденомы, очаговую гиперплазию и коллоидные узелки. Изучена зависимость «доза-ответ» после воздействия низких и средних доз облучения при лечении доброкачественных заболеваний головы и шеи (Ron et al., 1989; Schneider et al., 1993) после атомных бомбардировок (Imaizumi et al., 2006), Чернобыльской аварии в Украине (Zablotska et al., 2008) и выпадения осадков в результате испытаний ядерного оружия в Казахстане (Land et al., 2008).

(407) Патогенез гипотиреоза включает повреждение сосудов, паренхимных клеток и аутоиммунные реакции (Jereczek-Fossa et al., 2004). Экспериментальные исследования у собак показывают, что долговременное внешнее γ-облучение (2,4–3,8 Гр) приводит к гипофункции щитовидной железы. Также отмечается множество структурных изменений, например, стромальный и сосудистый склероз, переваскулярный отек, разрастание фолликулярного эпителия в виде шнура, выпот коллоида в интерстициальную ткань, десквамация эпителия и распад отдельных фолликул (Григорьев и др., 1986).

(408) Риск гиперпаратиреоза значительно увеличивается после облучения шеи с долговременным латентным периодом 25–47 лет (Rao et al., 1980). Хотя число случаев изученного гиперпаратиреоза было небольшим, четкая зависимость «доза-ответ» наблюдалась после применения лучевой терапии у детей по поводу доброкачественных заболеваний головы и шеи (Schneider et al., 1995).

### 2.10.4. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

(409) Как было показано, у людей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось относительно радиорезистентна (Robison et al., 2001). Исследования у собак также не продемонстрировали изменений в весе надпочечника через 5 лет после облучения всего тела дозами 0,21–1,25 Гр в год (Григорьев и др., 1986). Однако в течение первого года наблюдались гиперфункция, включая увеличение коркового вещества, снижение уровня липидов и холестерина и повышение активности ферментов. Отмечались дистрофические и атрофические изменения в фасцикулярной и сетчатой зонах, которые увеличивались в зависимости от дозы и времени после облучения (до 2–5 лет). В клубочковой зоне отмечались очаговая гипертрофия и гиперплазия при суммарных дозах >3,75 Гр, которые могут быть компенсаторными по природе и вызывать развитие первичного гиперальдостеронизма через 3–5 лет после облучения.

(410) У людей дефицит АКТГ является потенциально опасным для жизни состоянием, часто со слабовыраженным началом. Возможность возникновения дефицита АКТГ, хотя и редко проявляющегося после краниального облучения низкими дозами, нужно рассматривать у пациентов с опухолями гипофиза или у тех, которые получают фракционированное краниальное облучение в дозах выше 50 Гр (Littley et al., 1989). Тест на чувствительность к инсулину рассматривается как золотой стандарт при оценке целостности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, хотя при тяжелой гипогликемии может быть весьма

проблематичным. Слабовыраженные клинические признаки и диагностические трудности могут привести к недооценке истинной степени нарушений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Однажды выявленное нарушение требует пожизненного замещения гидрокортизона, а в случаях операций или при интеркуррентных заболеваниях, возможно, потребуется увеличение дозы.

### 2.10.5. Ожирение

(411) Лица, перенесшие злокачественные новообразования в детстве, особенно лейкозы и опухоли мозга, подвергаются риску ожирения во взрослой жизни. Дети, которые получали краниальное облучение (18–24 Гр фракционированными дозами) как часть лечения острой лимфоцитарной лейкемии, имеют повышенный индекс массы тела (ИМТ) по сравнению со своими сверстниками и подвержены риску ожирения во взрослой жизни (Reilly et al., 2000; Sklar et al., 2000). Этиология, вероятно, является мультифакториальной (пищевой, психологический факторы, образ жизни, включая недостаток физической активности, эндокринный и нейроэндокринный факторы), но одним из факторов может быть повреждение гипоталамуса, включающее гиперинсулинизм и измененную чувствительность к липтину. Ожирение может также быть следствием краниального облучения (>51 Гр фракционированными дозами) из-за повреждения вентромедиального гипоталамуса и дефицита гормона роста (Cohen, 2003). Пережившие рак в детстве, получавшие как часть лечения облучение мозга, всего тела или абдоминальное облучение имеют повышенный риск диабета, который не связан с индексом массы тела или недостатком физической активности (Meacham et al., 2009). Не сообщается о связи между дефицитом антидиуретического гормона (АДГ) и краниальным облучением.

(412) Детское ожирение имеет множество последствий с неблагоприятным влиянием на уровень образования и межличностные отношения, особенно у мужчин. Контроль веса и вычисление ИМТ должны выполняться регулярно. Необходимо как можно раньше дать рекомендации относительно здорового питания и физической нагрузки и регулярно их повторять.

### 2.10.6. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось

(413) Воздействие краниального облучения на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось комплексно, а клинические проявления зависят от дозы и пола пациента. Относительно большие дозы краниального облучения могут нарушить гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, что приведет к гипогонадизму. Гипоталамус является более чувствительным к радиации, чем гипофиз, причиной чего чаще всего является гипоталамный дефицит GnRG (гонадотропин-рилизинг гормон). Фракционированные дозы облучения 35–45 Гр связаны с повышением нарушений гонадотропина после облучения (Littley et al., 1989; Constine et al., 1993). Клинические проявления варьируются от доклинических биохимических отклонений, обнаруживаемых только при стимуляции GnRG, до клинически очевидной задержки полового созревания и нарушенной репродук-

тивной функции, которые легко лечатся гормонозаместительной терапией. Однако после больших доз или краниального облучения при лечении опухолей мозга и у мальчиков, и у девочек может иметь место раннее половое созревание, и это проявляется в большей степени у более юных пациентов (Ogilvy-Stuart et al., 1994). Более того, вслед за ранним началом половой зрелости может развиться дефицит гонадотропина, что требует разумного использования аналогов гонадотропина с целью подавить пубертатное развитие. Раннее пубертатное развитие также связано с преждевременным скачком роста, ранним закрытием эпифизарной зоны роста и уменьшением терминальной величины роста во взрослом возрасте.

(414) Напротив, низкая доза краниального облучения (18–24 Гр, фракциями по 2 Гр) у детей с острым лимфоцитарным лейкозом до 1992 г. ассоциировалась с ранним половым созреванием, преимущественно у девочек (Leiper et al., 1988). Больше беспокойства вызывает слабовыраженное снижение гипоталамо-гипофизарной яичниковой функции, которое может произойти со временем, что являет собой новую клиническую задачу. Сообщалось о сниженной секреции ЛГ (лютеинизирующего гормона), уменьшенном выбросе ЛГ и более коротких лютеиновых фазах, что может свидетельствовать о ранней стадии нарушения угасания функции яичника или может быть связано с прекращением беременности на ранних сроках (Bath et al., 2001).

(415) Лучевая терапия высокими дозами (фракционированные дозы >24 Гр) при опухолях мозга может нарушить гипоталамо-гипофизарную функцию и привести к задержке полового созревания, тогда как более низкие фракционированные дозы (<24 Гр) чаще связаны с ранним половым созреванием, особенно если лечение проводится в очень юном возрасте (Ogilvy-Stuart et al., 1994). Это обычно наблюдается у детей, которые получали краниальное облучение при лечении острого лимфоцитарного лейкоза. Последующий подростковый скачок роста может быть ошибочно принят за наверстывание роста.

### 2.10.7. Резюме

(416) Нарушения эндокринной системы обычно возникают после лучевой терапии, они встречаются у 50% лиц, перенесших рак в детстве, и включают нарушение роста, дисфункцию щитовидной и паращитовидной железы, ожирение, нарушение полового созревания и бесплодие. Кроме того, существуют сложные дисфункции эндокринной системы в гипоталамо-гипофизарно-гонадной и надпочечниковой осях. Механизмы этих нарушений становятся все более понятными, они требуют гормонозаместительной терапии (см. Главу 3.3).

.

## 2.11. Нервная система

### 2.11.1. Анатомические особенности и пролиферативная организация

(417) Нервная система разделена на центральную часть (ЦНС), состоящую из головного и спинного мозга, и периферическую часть (ПНС), включающую черепно-мозговые и периферические нервы, выходящие попарно из головного

и спинного мозга. ЦНС защищена черепом и позвоночником вместе с дополнительным гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) или гематоспинномозговым барьером, которые ограничивают проникновение потенциально опасных веществ из кровотока в ткань мозга. Паренхима спинного мозга состоит из коры белого вещества (волокна нервных окончаний, покрытые жировой миелиновой оболочкой, микроциркуляторная часть и глиальные клетки) и центральной области в форме бабочки, состоящей из серого вещества (нейронные клеточные тела и глиальные клетки). Мозжечок головного мозга имеет противоположное расположение: серое вещество формирует внешнюю кору головного мозга, а большая часть нервных волокон – белое вещество в центральном ядре.

(418) Существует два основных типа паренхиматозных клеток в ЦНС, оба нейроэктодермального происхождения: нейроны (структурные и функциональные подъединицы нервной системы) и вспомогательные глиальные клетки. В ЦНС нет соединительной ткани и фибробластов, кроме как вокруг главных кровеносных сосудов. Нейроны чрезвычайно дифференцированы и теряют свою способность разрастаться вскоре после рождения. Глиальные клетки (астроциты, олигодендроциты) сохраняют свою способность делиться, хотя их регенерация обычно очень медленная (>200 дней у взрослых) (Schultze and Korr, 1981; Van der Kogel, 1986). Астроциты выполняют поддерживающую функцию для нейронов и задействованы в процессе восстановления ткани. Они также участвуют в передаче нейронных сигналов и в формировании и сохранении ГЭБ. Олигодендроциты участвуют в формировании и сохранении миелиновой оболочки вокруг нейронов, что позволяет эффективно распространять нервные импульсы. Каждый олигодендроцит связан с многочисленными миелиновыми сегментами цитоплазматическими процессами. Клетки-микроглии первоначально классифицировались как глиальные клетки, но они фактически развиваются из моноцитов, а не из невральных клеток-предшественников. Эти клетки обладают способностью к фагоцитозу, и считается, что действуют как тип макрофага в ЦНС в ответ на повреждение. В ПНС миелинизацию и регенерацию периферических нервов осуществляют шванновские клетки; в отличие от олигендроцитов, каждая шванновская клетка связана только с единственным миелиновым сегментом.

(419) Субэпендимальная пластина, остаток эмбрионального развития мозга, остается митотически активной в течение взрослой жизни. В остальной части ЦНС и глиальные, и эндотелиальные клетки обычно неактивны, с небольшой ростовой фракцией и длительными периодами клеточной регенерации. Однако эти клетки могут ответить на повреждение, включая радиацию, заметным увеличением пролиферации. Различные исследования на животных показали транзиторное увеличение клеточной пролиферации и количества олигодендроцитов в течение первых 1–2 месяцев после облучения спинного мозга. Вслед за этим возникает резкое снижение количества клеток непосредственно перед началом некроза (через 3–4 месяца после облучения). Вторая волна пролиферации наступает после начала некроза (Van der Kogel, 1986). Ранняя волна пролиферации, вероятно, возникает в ответ на апоптотическую потерю клеток и сегментарную демиелинизацию после облучения, тогда как второй пролиферативный всплеск происходит в ответ на некроз белого вещества.

### 2.11.2. Клинические данные по дозам терапевтического облучения

*Клинические синдромы*

(420) Высокие дозы облучения всего тела в 10–20 Гр индуцируют нейроваскулярный синдром в течение 1–72 часов (Dainiak et al., 2003), что приводит к смерти через несколько дней. К ранним симптомам относятся симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и рвота), однако эти и другие симптомы (например, гипотензия, жар, головная боль, неврологические и когнитивные расстройства и сердечно-сосудистая недостаточность) возникают до начала повреждения пищеварительной системы и системы гемопоэза.

(421) Облучение высокими дозами в процессе лечения может вызвать повреждение ЦНС, которое в конечном итоге приведет к параличу, и, следовательно, для ЦНС при лечении опухолей головы и шеи, торакальных и верхних абдоминальных злокачественных новообразований и опухолей головного мозга обычно применяются консервативные пределы дозы. Повреждение проявляется в три фазы. Во время лучевой терапии головного мозга (особенно стереотаксической лучевой терапии высокими дозами) пациенты могут испытывать усталость и неврологические симптомы, включая судороги, хотя симптомы обычно обратимы. Эти острые эффекты происходят из-за апоптоза эндотелиальных клеток с разрушением ГЭБ и вторичного отека. Отсроченная сенсорная реакция, названная синдромом Лермитта, может развиться через 2–4 месяца после облучения спинного мозга. Ее характерными признаками являются слабость в конечностях, неустойчивость и парестезии в спине и конечностях. После краниального облучения во время данного периода может возникнуть сонливость. Транзиторная сегментарная демиелинизация, вызванная ранней апоптотической потерей олигодендроцитов, является вероятным механизмом данных реакций, которые обычно разрешаются в течение нескольких месяцев.

(422) В отличие от острых и ранних отсроченных реакций, поздние эффекты с латентным периодом 6 и более месяцев необратимы. В спинном мозге такое повреждение приводит к постоянным двигательным и сенсорным дефектам, включая паралич (миелопатию). В основе патологии позднего лучевого поражения лежат демиелинизация и некроз белого вещества с различными сосудистыми повреждениями (телеангиэктазии, очаговое кровоизлияние) как в белом, так и в сером веществе (Schultheiss et al., 1995; Tofilon and Fike, 2000; Wong and Van der Kogel, 2004; Nieder et al., 2007b). В головном мозге позднее лучевое повреждение проявляется в виде когнитивных расстройств (от незначительных до тяжелых) и нарушении памяти. Было выявлено, что затруднения при обучении детей и когнитивные расстройства у взрослых коррелируют с тяжестью изменений белого вещества (Constine et al., 1988), но могут также проявляться и без очевидных структурных повреждений.

*Толерантные дозы*

(423) Спинной мозг более радиорезистентен, чем некоторые другие поздно реагирующие ткани, например, легкое, сердце и почка, но последствия превышения толерантности могут быть настолько тяжелыми, что в лучевой терапии,

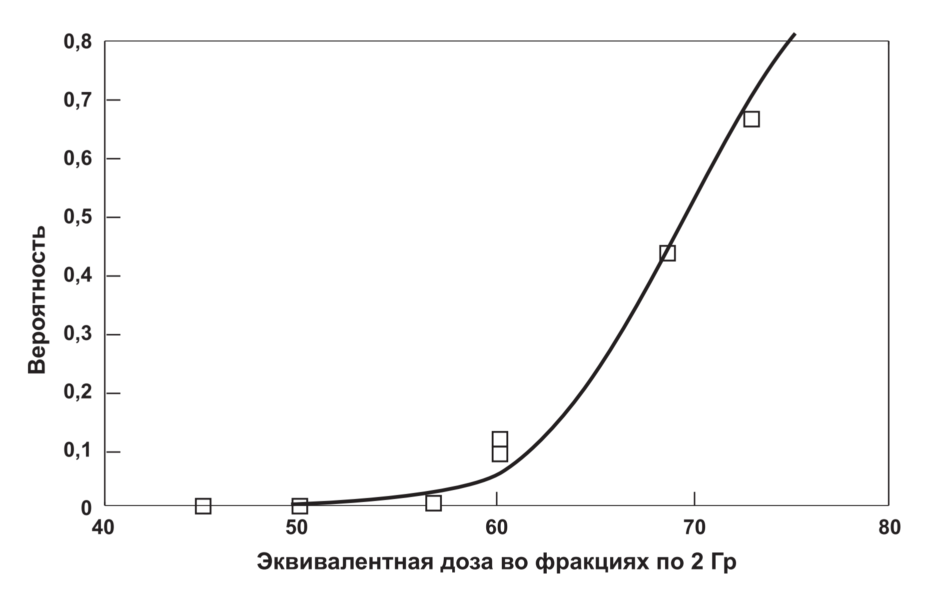



Рис. 2.12. Предполагаемая вероятность повреждений при превышении толерантности шейного отдела спинного мозга (миелопатии) как функция суммарной изоэффективной (эквивалентной) дозы фракциями по 2 Гр (Schultheiss, 2008).

затрагивающей спинной мозг, обычно применяются консервативные пределы дозы в 45–50 Гр (суммарная фракционированная доза). Анализ клинических данных показал, что традиционные, ежедневные, фракционированные графики с суммарными дозами <50 Гр (2 Гр за фракцию) связаны с очень маленьким риском лучевой миелопатии (<0,5%) при условии отсутствия химиотерапии и других предрасполагающих факторов (Marcus and Million, 1990; Wong et al., 1994; Schultheiss et al., 1995; Schultheiss, 2008).

(424) Предполагаемые дозы для 5%-й заболеваемости миелопатией составляют 57–61 Гр на шейный отдел спинного мозга (2 Гр за фракцию) с резким увеличением вероятности повреждения при дозах, превышающих данные значения (рис. 2.12). Некоторые исследования указывают на то, что грудной отдел спинного мозга менее чувствителен, чем шейный, с менее крутой кривой «доза-ответ» (Schultheiss, 2008).

(425) Близкие значения толерантности получены из данных по лучевому поражению пояснично-крестцовых нервных корешков (конский хвост), хотя доступно намного меньше информации. Emami et al. привели примерные дозы 60 Гр для 5%-го повреждения конского хвоста при дозах в 1,8–2,0 Гр, а более современные исследования указывают на $ED_5$ толерантной дозы в 55 Гр для мужчин и 67 Гр для женщин за 5 лет, уменьшающиеся до 47 Гр и 58 Гр соответственно за 10 лет (Pieters et al., 2006).

(426) При традиционно фракционированных суммарных дозах <60 Гр некроз головного мозга у взрослых встречается редко, хотя нейрокогнитивные нарушения отмечаются и при значительно более низких дозах. Когнитивные наруше-

ния, включая слабоумие, встречаются у 20–>50% взрослых пациентов с опухолью головного мозга, которые >1 года назад перенесли облучение большого поля суммарными дозами 40–60 Гр (Crossen et al., 1994). Сообщается о снижении уровня IQ со временем после лечения у детей, получавших профилактически облучение всего головного мозга низкими дозами (24 Гр, по 2 Гр за фракцию) при лечении острого лимфобластного лейкоза, и у детей с опухолями головного мозга, получавших краниальное облучение в дозах 23–36 Гр для исключения повышения давления (Mulhern et al., 1992, 2004; Langer et al., 2002). Обзор клинической литературы показывает, что степень снижения уровня IQ связана с юным возрастом во время лечения, периодом после облучения и дозой облучения (Mulhern et al., 2004). При лечении данных детей часто используется сопутствующая химиотерапия, что, вероятно, способствует развитию когнитивных нарушений. Анализ взрослых, перенесших в детстве рак ЦНС ($n$ = 1877), продемонстрировал значительно повышенный риск нейрокогнитивных нарушений и снижение социально-экономических последствий по сравнению с родными братьями или сестрами из контрольной группы ($n$ = 3899) (Armstrong et al., 2009). У оставшихся в живых отмечались значительное нарушение продолжительности концентрации внимания и памяти, а также проблемы с организацией и регуляцией эмоций. Эти нарушения были связаны с дозами краниального облучения (при сравнении с теми, кто не получал краниальное облучение, <50 Гр и >50 Гр суммарная фракционированная доза) при лечении астроцитомы, глиальных опухолей или эпендимомы, но не было обнаружено никакой четкой зависимости «доза-ответ» при медуллобластоме.

(427) Одним из наиболее важных факторов, влияющих на толерантную дозу для спинного мозга, является размер дозы за фракцию. В результате ранних клинических исследований, использующих фракции 4–6 Гр, у значительного числа пациентов развился миелит после относительно низких суммарных доз в 35–40 Гр (Abramson and Cavanaugh, 1973; Dische et al., 1981; Fitzgerald et al., 1982). В исследованиях лучевой миелопатии было получено отношение α/β, равное 0,87 Гр (95% ДИ 0,54–1,19) для шейного отдела спинного мозга у людей (Schultheiss, 2008; Kirkpatrick et al., 2010). Данные результаты совпадают с экспериментальными исследованиями на животных, в которых показано, что у спинного мозга низкое α/β-отношение, равное 2 Гр (см. ниже).

(428) Спинной мозг является тканью с медленной регенерацией, и считается, что изменение периода лечения, например, с 3 до 7 недель, заметно не повлияет на толерантные дозы. Однако ускоренные и гиперфракционированные графики облучения с использованием многократных фракций в день вызывали миелит при суммарных дозах значительно ниже оцененных толерантных доз, указанных выше (Dische and Saunders, 1989; Wong et al., 1991). Неполное восстановление в перерывах между многократными фракциями в день является вероятным объяснением данного эффекта, хотя нельзя исключать и другие факторы (Thames et al., 1988). Экспериментальные данные о повреждении спинного мозга на моделях животных (см. ниже) предполагают, что толерантная доза уменьшается примерно на 1%, если интервал между фракциями сокращается с 24 до 6 часов (Schultheiss et al., 1995).

(429) Хотя считается общепринятым, что доза на спинной мозг должна быть уменьшена при облучении полей больших размеров, фактически существует очень мало клинических данных, указывающих на существенный эффект объема в спинном мозге. Данные по животным (см. ниже) действительно указывают на существенный эффект объема для спинного мозга при более высоких уровнях распространенности повреждения, но намного меньше, чем для других тканей, таких как легкое и печень. При низкой вероятности повреждения, которая обычно определяет клинические толерантные дозы (<5%-я распространенность повреждений), наклон кривой «доза-ответ» слабый, и эффект объема может не детектироваться.

(430) В отличие от спинного мозга, в облученном головном мозге четко прослеживаются эффекты объема в виде как клинических побочных эффектов, так и структурных изменений, выявляемых с использованием нейровизуализации (Levegrun et al., 2001). Например, после стереотаксической радиохирургии артериовенозного врожденного порока объем мозга, облученного в дозе 10 Гр, как выяснилось, соответствовал изменениям визуализации (Voges et al., 1996). Вызывают ли такие изменения клинические проявления, существенно зависит от местоположения повреждения. Структурные изменения ткани в среднем мозге и стволе мозга чаще всего связаны с клиническими симптомами после стереотаксической радиохирургии (Flickinger et al., 1992). Данные по поздним эффектам локальной фракционированной лучевой терапии мозга с трехмерным планированием (для определения объема) ограничены. Однако отмечается, что риск повреждения ствола мозга у пациентов с хордомами основания черепа существенно зависит от объема, облученного дозой >60 Гр (Debus et al., 1997). Существует также незначительная тенденция увеличения показателей повреждения височной доли у пациентов с объемами опухоли >70 $см^3$ в сравнении с теми, у кого объем опухоли <70 $см^3$ (31 и 7% соответственно) (Santoni et al., 1998).

### 2.11.3. Экспериментальные данные и механизмы повреждения

*Острое повреждение*

(431) Самый ранний гистопатологический признак лучевого поражения ЦНС – диффузное узловое расширение и сегментарная демиелинизация белого вещества из-за потери олигодендроцитов, которое происходит в течение 2 недель после однократных доз более 5 Гр (Mastaglia et al., 1976; Van der Kogel, 1986). Этому острому повреждению предшествует повышенная экспрессия воспалительных генов, например NF-κB, TNF-α и ИЛ-1β, что проявилось в течение нескольких часов после облучения ЦНС грызунов (Hong et al., 1995; Raju et al., 2000; Tofilon and Fike, 2000; Gaber et al., 2003; Wong and Van der Kogel, 2004). TNF-α является ключевым регулятором ICAM-1 (фактора межклеточной адгезии 1), который связан с нарушением гематоэнцефалического или гематоспинномозгового барьеров после различных повреждений. В облученном головном мозге мыши раннее, зависимое от дозы, увеличение экспрессии ICAM-1 проходило параллельно с повышенной индукцией гемоксигеназы 1, маркера окислительного стресса, и последующей гибелью нейронов (Calingasan et al., 2000).

Увеличенная экспрессия ICAM-1 после облучения спинного мозга у крыс имела место преимущественно в сосудистом эндотелии и совпадала по локализации с областями разрушения гематоспинномозгового барьера (Nordal and Wong, 2004).

*Поздние эффекты*

(432) Приблизительно через 4–6 месяцев после высоких доз облучения (однократная доза >20 Гр) развивается очаговая демиелинизация спинного мозга (латентный период обратно пропорционален дозе), которая быстро прогрессирует до некроза ткани и начала паралича. Сосудистые повреждения (отек, тромбоз, кровоизлияния) ярко выражены в данный период, особенно после больших доз, и считаются фактором, провоцирующим некроз белого вещества (Van der Kogel, 1986). В течение более длительного периода времени после более низких доз облучения (1–2 года у крыс) в облученном спинном и головном мозге развиваются телеангиэктазии и геморрагические инфаркты. Некроз спинного мозга не развивается в конском хвосте даже после высоких доз облучения. Повреждение на данном участке ограничивается демиелинизацией и некрозом корешков нервов и связано с потерей шванновских клеток (Van der Kogel, 1986).

*Когнитивные нарушения*

(433) Было показано, что облучение всего головного мозга низкими однократными дозами в 4,5 Гр значительно ухудшало память и двигательные функции у мышей, тогда как доза, равная только 1,5 Гр, не вызывала поведенческих изменений (Martin et al., 2001). Недавно было выявлено, что когнитивные нарушения после облучения всего головного мозга у крыс связаны с изменениями в субъединицах рецептора N-метил-D-аспарагиновой кислоты, важных для синаптической передачи сигнала, и что эти изменения могут произойти в отсутствие дегенерации нейронов (Shi et al., 2006, 2008). Другие исследования поведения у мышей предполагают, что нарушения памяти и двигательной активности связаны с церебральным окислительным стрессом (Manda et al., 2007) и нарушением гиппокампального нейрогенеза у молодых мышей (Rola et al., 2004). Исследования у крыс показали, что дефектам памяти через 9 месяцев после облучения в дозе 40 Гр фракциями по 5 Гр предшествовало существенное уменьшение плотности капилляров, что позволяет предположить, что когнитивные нарушения могут быть формой сосудистой деменции (Brown et al., 2007).

*Мишени лучевого поражения: сосудистые в сравнении с паренхиматозными*

(434) Точно установленная связь между повреждением ГЭБ (или гематоспинномозгового барьера) и как острым, так и поздним лучевым повреждением подразумевает, что эндотелиальные клетки (ЭК) являются важными мишенями (Rubin et al., 1994; Nordal and Wong, 2005). Действительно, зависимая от дозы потеря эндотелиальных клеток была продемонстрирована на примере облученного головного и спинного мозга в течение 24 часов после облучения (Ljubimova et al., 1991; Li et al., 2004). Этот острый апоптотический ответ не зависит от белка p53, но зависит от пути метаболизма кислой сфингомиелиназы (ASMase) (Li et al., 2003). Облучение генетически измененных ASMase-нокаутных мышей

не приводило ни к апоптозу ЭК, ни к повреждению гематоспинномозгового барьера, тогда как мыши с «выключенным» белком p53 реагировали так же, как мыши дикого типа. Напротив, апоптотический ответ олигодендроцитов (также отмеченный в течение 24 часов после облучения) зависел от белка p53, а не от кислой сфингомиелиназы (Li et al., 1996; Chow et al., 2000). Взятые вместе, эти результаты предполагают, что апоптоз ЭК, а не апоптоз олигодендроцитов участвует в остром повреждении гематоспинномозгового барьера после облучения и что триггерным фактором являются, вероятно, выработка воспалительных клеток и окислительный стресс. Согласно этой модели, апоптоз олигодендроцитов и очаговая демиелинизация являются вторичными последствиями данных событий (Hopewell and Van der Kogel, 1999).

(435) Апоптотический ответ олигодендроцитов, возникающий в течение 24 часов после облучения спинного мозга, приводит к существенной потере клеток-предшественников олигодендроцитов (O2A клеток) через 2–4 недели после однократных доз >15 Гр на спинной мозг крысы, после чего в течение 3 месяцев идет зависимый от дозы период восстановления (Hopewell and Van der Kogel, 1999). Это приводит к транзиторной очаговой демиелинизации, которая у людей связана с синдромом Лермитта. Однако было выяснено, что имеется слабая зависимость между выживаемостью глиальных клеток и последующим развитием лучевой миелопатии. Повреждение сосудистого русла оказывается намного более важной детерминантой позднего повреждения. Это было проиллюстрировано в экспериментах, в которых спинной мозг крысы облучался бор-нейтрон-захватной терапией с использованием агентов захвата, которые проникали или не проникали через ГЭБ (Coderre et al., 2006). Для суммарных доз облучения, которые давали эквивалентные уровни распространенности некроза белого вещества и миелопатии, уровень выживаемости O2A клеток-предшественников был намного более высоким, когда выборочно облучался эндотелий, а более низкую дозу получали паренхиматозные клетки. Дозы, вызывающие миелопатию, соотносятся с дозой, полученной сосудами, а не паренхимой, и не связаны с выживаемостью O2A клеток-предшественников.

(436) Были предложены рабочие модели лучевого ответа ЦНС, включающие сосудистые и паренхиматозные компоненты. Согласно этим моделям, облучение индуцирует прямую гибель клеток (апоптоз) в нескольких популяциях (ЭК, клетках-предшественниках глиальных клеток и олигодендроцитов) и активизирует серии цитокиновых каскадов, приводящих к реактивным процессам и длительному окислительному стрессу со вторичным повреждением тканей и неврологическими нарушениями (Tofilon and Fike, 2000). Ранний апоптоз ЭК приводит к повреждению ГЭБ и транзиторному острому повреждению ЦНС, тогда как отсроченная митотическая гибель ЭК ведет к позднему началу нарушения ГЭБ, некрозу белого вещества и необратимому позднему повреждению ЦНС (Wong and Van der Kogel, 2004; Nordal and Wong, 2005).

*Эффекты фракционирования*

(437) Обширные экспериментальные данные о влиянии графиков фракционирования на толерантность к излучению показывают, что спинной мозг обла-

дает высокой способностью к восстановлению после сублетальных повреждений, с $\alpha/\beta$-отношением, приблизительно равным 2 Гр для шейного отдела и 3–5 Гр для поясничного отдела спинного мозга (White and Hornsey, 1978; Ang et al., 1983; Van der Kogel, 1986; Thames et al., 1988; Wong et al., 1995). Размер дозы за фракцию, следовательно, имеет огромное значение при определении толерантности спинного мозга к излучению, так как более высокие дозы за фракцию приводят к намного большему повреждению и более низким толерантным дозам. В отличие от размера дозы, полное время лечения имеет небольшое влияние на толерантную дозу для этой медленно регенерирующей ткани при однократных фракциях в день, даваемых за период до 8 недель (White and Hornsey, 1980; Van der Kogel et al., 1982). При многократных фракциях за день неполное восстановление за период между фракциями может привести к увеличению повреждений в сравнении с повреждениями от однократных фракций в день. Анализ полупериодов восстановления, полученный из экспериментальных исследований грызунов, указывает на двухэкспоненциальную кинетику восстановления со значениями быстрой и медленной компоненты 0,2–0,7 часа и 2,2–6,4 часа соответственно (Ang et al., 1992; Landuyt et al., 1997; Pop et al., 1998). Как результат медленной компоненты восстановления, толерантность спинного мозга к излучению уменьшается на 16% при 6-часовых интервалах между фракциями в сравнении с интервалами в 24 часа.

(438) Несмотря на медленную скорость регенерации, спинной мозг способен к существенному длительному восстановлению за период от нескольких месяцев до нескольких лет. Это было проиллюстрировано в исследованиях повторного облучения, когда значение суммарных доз, вызывающих миелопатию (первичную плюс вторичную) при повторном облучении через 4–6 месяцев (исследования грызунов) или 2 года (исследования обезьян), увеличились до ≥140% от биологически эквивалентных толерантных доз при однократных графиках облучения (Ang et al., 1993; Wong and Hao, 1997). Дополнительные исследования обезьян продемонстрировали, что далее долгосрочное восстановление в спинном мозге происходило при увеличении интервалов между повторными лечениями с 1 до 3 лет; предполагаемые суммарные значения первичных плюс повторных доз за 3 года составляли >160% от толерантной дозы одного курса (Ang et al., 2001). Возможно, что увеличенная пролиферация O2A клеток (предшественников глиальных клеток) способствовала этому восстановлению (Van der Maazen et al., 1992), но несоответствие между выживаемостью глиальных клеток и миелопатией (Coderre et al., 2006) подразумевает, что также вовлечены и другие факторы.

*Эффекты объема*

(439) Эксперименты на крысах продемонстрировали заметное повышение толерантной дозы при облучении очень коротких отрезков спинного мозга (<1 см). Это происходит из-за внутренней миграции сохранившихся клеток на очень короткие расстояния из окружающей необлученной области (Hopewell and Trott, 2000). Новые доказательства этого получены из исследований с использованием протонного луча высокой точности для облучения одного поля

по 8 мм или двух полей по 4 мм, отделенных необлученным отрезком мозга (Bijl et al., 2003, 2006). $ED_{50}$ для миелопатии с 2 полями по 4 мм соответствовала $ED_{50}$ для одного поля в 4мм и была значительно выше, чем для поля в 8 мм. Отмеченный эффект объема при облучении очень коротких отрезков спинного мозга был поставлен под сомнение из-за малых доз, полученных окружающей тканью, что предполагает, что миграция клеток в область большей дозы была ингибирована низкой дозой на окружающую ткань.

(440) Исследования у свиней и обезьян демонстрируют намного меньший эффект объема для полей размером 1–10 см, или 4–16 см (Schultheiss et al., 1994; Van der Aardweg et al., 1995). В исследованиях обезьян (Schultheiss et al., 1994) уровень заболеваемости миелопатией увеличился с 15 до 20% и до 37,5% при полных фракционированных дозах в 70 Гр на поля размером 4, 8 и 16 см; это совпадает с моделями вероятности. Так как наклон кривой зависимости «доза-ответ» для миелита крутой, такие относительно небольшие эффекты объема (клинически значимые) вряд ли будут обнаружены при низкой вероятности повреждения (<5%).

(441) Значительные эффекты объема отмечаются у собак при функциональных неврологических симптомах (боль, парез) после облучения отрезка спинного мозга в 4 см или 20 см ($ED_{50}$ 78 Гр и 54 Гр соответственно). Намного менее явные эффекты объема, однако, проявлялись при морфологических, некротических повреждениях (Powers et al., 1998).

### 2.11.4. Облучение дозами <5 Гр

(442) Между 1940 и 1960 годами облучение волосистой части головы обширно использовалось в лечении детей (средний возраст 7–8 лет) с глубокой трихофитией (стригущий лишай). Дозы на головной мозг находились в диапазоне 0,7–1,75 Гр. Было проведено несколько эпидемиологических и функциональных исследований по этому вопросу, чтобы изучить долгосрочные эффекты низкой дозы церебрального облучения на психические функции. В результате долгого периода врачебного наблюдения (в среднем 20 лет) 2215 облученных и 1395 необлученных лиц, которые лечились от стригущего лишая в больнице Нью-Йоркского университета, было выявлено, что число психиатрических расстройств у облученных пациентов – белых американцев – было на 40% больше, чем у необлученных, а среди пациентов – темнокожих американцев никаких отличий не отмечалось (Shore et al., 1976). Психиатрический и психометрический анализ подгруппы из 177 облученных и 68 необлученных лиц подтвердил увеличение психиатрических симптомов и более высокие показатели девиантности в группе облученных белых пациентов, хотя суммарный рейтинг психиатрического статуса показал только пограничные различия (Omran et al., 1978).

(443) В более крупном исследовании 11 000 облученных граждан Израиля и 11 000 лиц в контрольной группе у облученных детей (средняя доза на головной мозг 1,3 Гр) также отмечались более низкий IQ и психологические показатели и немного более высокая заболеваемость олигофренией (Ron et al., 1982). Отдельный анализ визуально отмечаемых ответов у 44 облученных и 57 лиц

из контрольной группы также показал существенные различия между группами (Yaar et al., 1980).

(427) В популяционном исследовании когорты из 3094 мужчин, которые получали облучение в процессе лечения кожной гемангиомы в возрасте до 18 месяцев, было выявлено, что на интеллектуальное развитие негативное влияние оказали дозы облучения >0,10 Гр (Hall et al., 2004). Доля мальчиков, обучающихся в средней школе, уменьшалась с увеличением дозы облучения с 32% среди необлученных до 17% среди тех, кто получил >0,25 Гр. Сравнивая эти две группы, мультивариантное отношение шансов посещаемости высшей школы составило 0,47 (95%-й ДИ 0,26–0,85) при облучении лобной части головного мозга, а при облучении задней части головного мозга 0,59 (95%-й ДИ 0,23–1,46).

(445) Взятые вместе, результаты этих исследований указывают на то, что облучение незрелого развивающегося мозга низкими дозами (<1–2 Гр) может вызвать долговременные когнитивные и поведенческие дефекты.

(446) Анализ заболеваемости деменцией среди переживших атомную бомбардировку не показал какой-либо зависимости между облучением и развитием слабоумия у лиц, облученных в дозах до 4 Гр в возрасте от 13 лет и старше (Yamada et al., 2009). Заболеваемость деменцией составила 15–17 случаев на 10 000 человеко-лет для доз облучения до 0,005 Гр, 0,005–0,50 Гр и >0,50 Гр.

### 2.11.5. Резюме

(447) Спинной мозг относительно радиорезистентен, но последствия превышения допустимых доз настолько серьезны (паралич), что обычно применяется консервативное ограничение доз до 40–50 Гр (общая фракционированная доза). Доза на фракцию – наиболее важная детерминанта риска миелита. Полное время лечения и облученный объем оказывают меньшее влияние. Дозы, вызывающие миелопатию, коррелируют с дозой, получаемой сосудами и повреждающей эндотелиальные клетки, а не с дозой, получаемой паренхимой и повреждающей глиальные клетки.

(448) Некроз головного мозга редко развивается при суммарных фракционированных дозах <60 Гр, но существенное когнитивное нарушение может развиться и при намного более низких дозах (<1 Гр), особенно после облучения в детстве. Повреждение ГЭБ связано как с острым, транзиторным, так и с поздним, прогрессирующим повреждением ткани.

## 2.12. Литература

Abramson, N., Cavanaugh, P.J., 1973. Short-course radiation therapy in carcinoma of the lung. A second look. Radiology 108, 685–687.

Adams, M.J., Lipshultz, S.E., 2005. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. Pediatr. Blood Cancer 44, 600–606.

Adams, G.R., Caiozzo, V.J., Haddad, F., et al., 2002. Cellular and molecular responses to increased skeletal muscle loading after irradiation. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 283, C1182–C1195.

Adams, M.J., Lipshultz, S.E., Schwartz, C., et al., 2003. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. Semin. Radiat. Oncol. 13, 346–356.

Adams, M.J., Lipsitz, S.R., Colan, S.D., et al., 2004. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. J. Clin. Oncol. 22, 3139–3148.

Agate, L., Mariotti, S., Elisei, R., et al., 2008. Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 93, 2729–2736.

Agha, A., Sherlock, M., Brennan, S., et al., 2005. Hypothalamic–pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90, 6355–6360.

Ainsbury, E.A., Bouffler, S.D., Dorr, W., et al., 2009. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. Radiat. Res. 172, 1–9.

Аклеев, А.В., Косенко, М.М., 1991. Обобщение результатов многолетнего изучения иммунитета у населения, подвергшегося облучению. Иммунология 3, 4–7.

Аклеев А.В., Киселев М.Ф., 2002 (ред.). Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча. Фрегат, Челябинск.

Аклеев, А.В., Варфоломеева, Т.А., 2007. Состояние гемопоэза в условиях многолетнего облучения костного мозга у жителей прибрежных сел р. Теча. Радиационная биология. Радиоэкология 47, 307–321.

Akleyev, A.V., Kossenko, M.M., Silkina, L.A., et al., 1995. Health effects of radiation incidents in the Southern Urals. Stem Cells 13, 58–68.

Akleyev, A.V., Veremeyeva, G.A., Silkina, L.A., et al., 1999. Long-term haemopoiesis and immunity status after chronic radiation exposure of red bone marrow in humans. Centr. Eur. J. Occup. Environ. Med. 5, 113–129.

Akleyev, A.V., Kossenko, M.M., Startsev, N.V., 2002. Techa River population: long term medical followup. Br. J. Radiol. Suppl. 26, 32–40.

Albert, R.E., Omran, A.R., Brauer, E.W., et al., 1968. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis. II. Results of clinical and laboratory examinations. Arch. Environ. Health 17, 919–934.

Aleman, B.M., Van den Belt-Dusebout, A.W., Klokman, W.J., et al., 2003. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 21, 3431–3439.

Aleman, B.M., Van den Belt-Dusebout, A. W., De Bruin, M. L., et al., 2007. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood 109, 1878–1886.

Allgood, J. W., Langberg, C. W., Sung, C. C., et al., 1996. Timing of concomitant boost irradiation affects incidence and severity of intestinal complications. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 34, 381–387.

Alpen, E.L., Stewart, F.A., 1984. Radiation nephritis and anaemia: a functional assay for renal damage after irradiation. Br. J. Radiol. 57, 185–187.

Alter, A.J., Leinfelder, P.J., 1953. Roentgen-ray cataract: effect of shielding of the lens and ciliary body. AMA Arch. Ophthalmol. 49, 257–260.

Andreassen, C.N., 2005. Can risk of radiotherapy-induced normal tissue complications be predicted from genetic profiles? Acta Oncol. 44, 801–815.

Ang, K.K., Van der Kogel, A.J., Van der Schueren, E., 1983. The effect of small radiation doses on the rat spinal cord: the concept of partial tolerance. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 9, 1487–1491.

Ang, K.K., Jiang, G.L., Guttenberger, R., et al., 1992. Impact of spinal cord repair kinetics on the practice of altered fractionation schedules. Radiother. Oncol. 25, 287–294.

Ang, K.K., Price, R.E., Stephens, L.C., et al., 1993. The tolerance of primate spinal cord to reirradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 25, 459–464.

Ang, K.K., Jiang, G.L., Feng, Y., et al., 2001. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 50, 1013–1020.
Anno, G.H., Baum, S.J., Withers, H.R., et al., 1989. Symptomatology of acute radiation effects in humans after exposure to doses of 0.5–30 Gy. Health Phys. 56, 821–838.
Anno, G.H., Young, R.W., Bloom, R.M., et al., 2003. Dose response relationships for acute ionizing radiation lethality. Health Phys. 84, 565–575.
Anscher, M.S., Kong, F.M., Andrews, K., et al., 1998. Plasma transforming growth factor beta1 as a predictor of radiation pneumonitis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 41, 1029–1035.
Anscher, M.S., Thrasher, B., Rabbani, Z., et al., 2006. Antitransforming growth factor-beta antibody 1D11 ameliorates normal tissue damage caused by high-dose radiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 65, 876–881.
Anscher, M.S., Thrasher, B., Zgonjanin, L., et al., 2008. Small molecular inhibitor of transforming growth factor-beta protects against development of radiation-induced lung injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 71, 829–837.
Antonakopoulos, G.N., Hicks, R.M., Hamilton, E., et al., 1982. Early and late morphological changes (including carcinoma of the urothelium) induced by irradiation of the rat urinary bladder. Br. J. Cancer 46, 403–416.
Antonakopoulos, G.N., Hicks, R.M., Berry, R.J., 1984. The subcellular basis of damage to the human urinary bladder induced by irradiation. J. Pathol. 143, 103–116.
Anversa, P., Leri, A., Rota, M., et al., 2007. Concise review: stem cells, myocardial regeneration, and methodological artifacts. Stem Cells 25, 589–601.
Arai, F., Hirao, A., Ohmura, M., et al., 2004. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. Cell 118, 149–161.
Archambeau, J.O., Mathieu, G.R., Brenneis, H.J., et al., 1968. The response of the skin of swine to increasing single exposures of 250-kVP X-rays. Radiat. Res. 36, 299–326.
Archambeau, J.O., Ines, A., Fajardo, L.F., 1985. Correlation of the dermal microvasculature morphology with the epidermal and the endothelial population changes produced by single X ray fractions of 1649, 2231 and 2619 rad in swine. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 11, 1639–1646.
Arenas, M., Gil, F., Hernandez, V., et al., 2006. Anti-inflammatory effects of low-dose radiation therapy in an experimental model of systemic inflammation in mice. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 66, 560–567.
Armstrong, G.T., Liu, Q., Yasui, Y., et al., 2009. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. J. Natl. Cancer Inst. 101, 946–958.
Arnold, J., 1998. Global cataract blindness: the unmet challenge. Br. J. Ophthalmol. 82, 593–594.
Arnold, M., Stas, P., Kummermehr, J., et al., 1998. Radiation-induced impairment of bone healing in the rat femur: effects of radiation dose, sequence and interval between surgery and irradiation. Radiother. Oncol. 48, 259–265.
Arpin, D., Perol, D., Blay, J.Y., et al., 2005. Early variations of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels during thoracic radiotherapy are predictive for radiation pneumonitis. J. Clin. Oncol. 23, 8748–8756.
Асфандиярова, Н.С., Ромадин, А.Е., Колчева, Н.Г. и др., 1998. Система иммунитета у лиц, проживающих на территории, загрязненной радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. Терапевтический архив 70, 55–59.
Attar, M., Molaie Kondolousy, Y., Khansari, N., 2007. Effect of high dose natural ionizing radiation on the immune system of the exposed residents of Ramsar Town, Iran. Iran J. Allergy Asthma Immunol. 6, 73–78.
Augusteyn, R.C., 1981. Protein modification in cataract: possible oxidative mechanisms. In: Duncan, G. (Ed.), Mechanisms of Cataract Formation in the Human Lens. Academic Press, New York, pp. 71–111.

Azizova, T.V., Semenikhina, N.G., Druzhinina, M.B., 2005. Multi-organ involvement and failure in selected accident cases with acute radiation syndrome observed at the Mayak Nuclear Facility. Br. J.Radiol. Suppl. 27, 30–35.

Azizova, T.V., Day, R.D., Wald, N., et al., 2008. The 'clinic' medical-dosimetric database of Mayak Production Association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. Health Phys. 94, 449–458.

Azizova, T.V., Muirhead, C.R., Druzhinina, M.B., et al., 2010a. Cardiovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958. Radiat. Res. 174, 155–168.

Azizova, T.V., Muirhead, C.R., Druzhinina, M.B., et al., 2010b. Cerebrovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958. Radiat. Res. 174, 851–864.

Babizhayev, M.A., Deyev, A.I., Linberg, L.F., 1988. Lipid peroxidation as a possible cause of cataract. Mech. Ageing. Dev. 44, 69–89.

Bakker, B., Van der Eerden, B.C., Koppenaal, D.W., et al., 2003. Effect of X-irradiation on growth and the expression of parathyroid hormone-related peptide and Indian hedgehog in the tibial growth plate of the rat. Horm. Res. 59, 35–41.

Barabanova, A., Osanov, D.P., 1990. The dependence of skin lesions on the depth-dose distribution from beta-irradiation of people in the Chernobyl nuclear power plant accident. Int. J. Radiat. Biol. 57, 775–782.

Барабанова, А.В., Баранов, А.Е., Бушманов, А.Ю. и др., 2007. Хроническая лучевая болезнь от равномерного облучения. Слово, Москва, с. 85–101.

Baranov, A.E., 1996. Allogenic bone marrow transplantation after severe, uniform total-body irradiation: experience from recent (Nyasvizh, Belarus) and previous radiation accidents. In: MacVittie, T.J., Weiss, J.F., Browne, D. (Eds.), Advances in the Treatment of Radiation Injuries: Advances in the Biosciences. Elsevier Science, Tarrytown, NY, pp. 281–293.

Baranov, A.E., Guskova, A.K., 1990. Acute radiation disease in Chernobyl accident victims. In: Ricks, R.C., Fry, S.A. (Eds.), The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II; Clinical Experience and Follow-Up Since 1979. Elsevier, New York, pp. 79–87.

Baranov, A.E., Konchalovski, M.V., Soloviev, W.Y., et al., 1988. Use of blood cell count changes after radiation exposure in dose assessment and evaluation of bone marrow function. In: Ricks, R.C., Fry, S.A. (Eds.), The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II. Elsevier, New York, pp. 427–443.

Баранов, А.Е., Гейл, Р.П., Гуськова, А.К. и др., 1989. Трансплантация костного мозга после облучения у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС. Гематология и трансфузиология 34, 3–16.

Baranov, A.E., Selidovkin, G.D., Butturini, A., et al., 1994. Hematopoietic recovery after 10-Gy acute total body radiation. Blood 83, 596–599.

Bateman, J.L., 1971. Organs of special senses. Part 1: eye and irradiation. In: Berdjis, C.C. (Ed.), Pathology of Irradiation. Williams and Wilkins, Baltimore, MD, pp. 669–686.

Bath, L.E., Critchley, H.O., Chambers, S.E., et al., 1999. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. Br. J. Obstet. Gynaecol. 106, 1265–1272.

Bath, L.E., Anderson, R.A., Critchley, H.O., et al., 2001. Hypothalamic–pituitary–ovarian dys function after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. Hum. Reprod. 16, 1838–1844.

Beigi, B., O'Keefe, M., Bowell, R., et al., 1993. Ophthalmic findings in classical galactosaemia – prospective study. Br. J. Ophthalmol. 77, 162–164.

BEIR I, 1972. Report of the Advisory Committee on the Biological Effects of Ionising Radiations. National Academy of Sciences, National Research Council, Washington, DC.

Belkacemi, Y., Piel, G., Rat, P., et al., 2000. Ionizing radiation-induced death in bovine lens epithelial cells: mechanisms and influence of irradiation dose rate. Int. J. Cancer 90, 138–144.

Bellows, J.G., 1944. Cataract and Anomalies of the Lens. Mosby, St. Louis, MO, pp. 333–338.

Bellows, J.G., Bellows, R.J., 1975. Cataracta complicata. In: Bellows, J.G. (Ed.), Cataract and Abnormalities of the Lens. Grune and Stratton, New York, pp. 272–275.

Benoist, M.R., Lemerle, J., Jean, R., et al., 1982. Effects of pulmonary function of whole lung irradiation for Wilm's tumour in children. Thorax 37, 175–180.

Bentzen, S.M., Joiner, M.C., 2009. The linear-quadratic approach in clinical practice. In: Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold, London, pp. 120–134.

Bentzen, S.M., Skoczylas, J.Z., Bernier, J., 2000. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. Int. J. Radiat. Biol. 76, 453–462.

Bentzen, S.M., Saunders, M.I., Dische, S., et al., 2001. Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial. Radiother. Oncol. 60, 123–135.

Berrington, A., Darby, S.C., Weiss, H.A., et al., 2001. 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897–1997. Br. J. Radiol. 74, 507–519.

Bhuyan, K.C., Bhuyan, D.K., 1983. Molecular mechanisms of cataractogenesis II: evidence of lipid peroxidation and membrane damage. In: Greenwald, R.A., Cohen, G. (Eds.), Oxy Radicals and their Scavenger Systems. Vol. III. Cellular and Medical Aspects. Elsevier, London, pp. 349–356.

Bianchi, M., 1983. Cytotoxic insult to germinal tissue. Part II. Ovary. In: Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), Cytotoxic Insult to Tissue Effects on Cell Lineages. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 308–328.

Bigsby, R.M., Valluri, S., Lopez, J., et al., 2009. Ovarian hormone modulation of radiation-induced cataractogenesis: dose–response studies. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 50, 3304–3310.

Bijl, H.P., Van Luijk, P., Coppes, R.P., et al., 2003. Unexpected changes of rat cervical spinal cord tolerance caused by inhomogeneous dose distributions. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 57, 274–281.

Bijl, H.P., Van Luijk, P., Coppes, R.P., et al., 2006. Influence of adjacent low-dose fields on tolerance to high doses of protons in rat cervical spinal cord. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 64, 1204–1210.

Blakely, E.A., Kleiman, N.J., Neriishi, K., et al., 2010. Radiation cataractogenesis: epidemiology and biology. Meeting report. Radiat. Res. 173, 709–717.

Blettner, M., Zeeb, H., Auvinen, A., et al., 2003. Mortality from cancer and other causes among male airline cockpit crew in Europe. Int. J. Cancer 106, 946–952.

Bliss, P., Parsons, C.A., Blake, P.R., 1996. Incidence and possible aetiological factors in the development of pelvic insufficiency fractures following radical radiotherapy. Br. J. Radiol. 69, 548–554.

Bloemendal, H., 1984. Final general discussion. Sequence of events in cataract formation. In: Nugent, J., Whelan, J. (Eds.), Human Cataract Formation. Ciba Foundation Symposium 106. Pitman, London, p. 267.

Blomlie, V., Rofstad, E.K., Talle, K., et al., 1996. Incidence of radiation-induced insufficiency fractures of the female pelvis: evaluation with MR imaging. AJR Am. J. Roentgenol. 167, 1205–1210.

Boersma, L.J., Damen, E.M., de Boer, R.W., et al., 1993. A new method to determine dose–effect relations for local lung-function changes using correlated SPECT and CT data. Radiother. Oncol. 29, 110–116.

Boersma, L.J., Damen, E.M., de Boer, R.W., et al., 1994. Dose–effect relations for local functional and structural changes of the lung after irradiation for malignant lymphoma. Radiother. Oncol. 32, 201–209.

Boersma, L.J., Damen, E.M., de Boer, R.W., et al., 1996. Recovery of overall and local lung function loss 18 months after irradiation for malignant lymphoma. J. Clin. Oncol. 14, 1431–1441.

Boivin, J.F., Hutchison, G.B., Lubin, J.H., et al., 1992. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. Cancer 69, 1241–1247.

Bourhis, J., Overgaard, J., Audry, H., et al., 2006. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet 368, 843–854.

Bourne, R. G., Kearsley, J. H., Grove, W. D., et al., 1983. The relationship between early and late gastrointestinal complications of radiation therapy for carcinoma of the cervix. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 9, 1445–1450.

Bowers, D.C., McNeil, D.E., Liu, Y., et al., 2005. Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's disease: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J. Clin. Oncol. 23, 6508–6515.

Bowers, D.C., Liu, Y., Leisenring, W., et al., 2006. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin. Oncol. 24, 5277–5282.

Braestrup, C.B., 1957. Past and present radiation exposure to radiologists from the point of view of life expectancy. Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med. 78, 988–992.

Brandao-Mello, C.E., Oliveira, A.R., Valverde, N.J., et al., 1991. Clinical and hematological aspects of 137Cs: the Goiania radiation accident. Health Phys. 60, 31–39.

Breiter, N., Sassy, T., Trott, K.R., 1993. The effect of dose fractionation on radiation injury in the rat stomach. Radiother. Oncol. 27, 223–228.

Brennan, B.M., Shalet, S.M., 2002. Endocrine late effects after bone marrow transplant. Br. J. Haematol. 118, 58–66.

Brenner, D.J., Hall, E.J., Randers-Pehrson, G., et al., 1996. Quantitative comparisons of continuous and pulsed low dose rate regimens in a model late-effect system. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 34, 905–910.

Brooks, A.L., Guilmette, R.A., Hahn, F.F., et al., 1992. Distribution and biological effects of inhaled 239Pu(NO3) 4 in cynomolgus monkeys. Radiat. Res. 130, 79–87.

Brown, N.P., 1997. The lens is more sensitive to radiation than we had believed. Br. J. Ophthalmol. 81, 257.

Brown, N.P., Bron, A.J., 1996. Lens Disorders: a Clinical Manual of Cataract Diagnosis. Butterworth, Heinemann, Oxford, p. 205.

Brown, P.D., Foote, R.L., McLaughlin, M.P., et al., 2005. A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 63, 1361–1367.

Brown, W.R., Blair, R.M., Moody, D.M., et al., 2007. Capillary loss precedes the cognitive impairment induced by fractionated whole-brain irradiation: a potential rat model of vascular dementia. J. Neurol. Sci. 257, 67–71.

Burger, A., Loffler, H., Bamberg, M., et al., 1998. Molecular and cellular basis of radiation fibrosis. Int. J. Radiat. Biol. 73, 401–408.

Butturini, A., De Souza, P.C., Gale, R.P., et al., 1988. Use of recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the Brazil radiation accident. Lancet 2, 471–475.

Byron, J.W., Haigh, M.V., Lajtha, L.G., 1964. Effect of an antibiotic regime on monkeys exposed to totalbody irradiation. Nature 202, 977–979.

Calingasan, N.Y., Huang, P.L., Chun, H.S., et al., 2000. Vascular factors are critical in selective neuronal loss in an animal model of impaired oxidative metabolism. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 59, 207–217.

Caplice, N.M., Doyle, B., 2005. Vascular progenitor cells: origin and mechanisms of mobilization, differentiation, integration, and vasculogenesis. Stem Cells Dev. 14, 122–139.

Carr, Z.A., Land, C.E., Kleinerman, R.A., et al., 2005. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 61, 842–850.

Carratu, R., Secondulfo, M., de Magistris, L., et al., 1998. Assessment of small intestinal damage in patients treated with pelvic radiotherapy. Oncol. Rep. 5, 635–639.

Cassady, J.R., 1995. Clinical radiation nephropathy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31, 1249–1256.
Castillo, L.A., Craft, A.W., Kernahan, J., et al., 1990. Gonadal function after 12-Gy testicular irradiation in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Med. Pediatr. Oncol. 18, 185–189.
Centola, G.M., Keller, J.W., Henzler, M., et al., 1994. Effect of low-dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma. J. Androl. 15, 608–613.
Ch'ang, H.J., Maj, J.G., Paris, F., et al., 2005. ATM regulates target switching to escalating doses of radiation in the intestines. Nat. Med. 11, 484–490.
Chang, P.Y., Bjornstad, K.A., Rosen, C.J., et al., 2005. Effects of iron ions, protons and X rays on human lens cell differentiation. Radiat. Res. 164, 531–539.
Chang, P.Y., Bjornstad, K.A., Rosen, C.J., et al., 2007. Particle radiation alters expression of matrix metalloproteases resulting in ECM remodeling in human lens cells. Radiat. Environ. Biophys. 46, 187–194.
Chang, W.P., Hwang, J.S., Hung, M.C., et al., 1999. Chronic low-dose gamma-radiation exposure and the alteration of the distribution of lymphocyte subpopulations in residents of radioactive buildings. Int. J. Radiat. Biol. 75, 1231–1239.
Chen, J., 2004. Senescence and functional failure in hematopoietic stem cells. Exp. Hematol. 32, 1025–1032.
Chen, A.M., Obedian, E., Haffty, B., 2001a. Breast-conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. Cancer J. 7, 480–491.
Chen, W.L., Hwang, J.S., Hu, T.H., et al., 2001b. Lenticular opacities in populations exposed to chronic low-dose-rate gamma radiation from radiocontaminated buildings in Taiwan. Radiat. Res. 156, 71–77.
Chen, Y., Hyrien, O., Williams, J., et al., 2005. Interleukin (IL)-1A and IL-6: applications to the predictive diagnostic testing of radiation pneumonitis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 62, 260–266.
Cheng, J.C., Schultheiss, T.E., Wong, J.Y., 2008. Impact of drug therapy, radiation dose, and dose rate on renal toxicity following bone marrow transplantation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 71, 1436–1443.
Chiarelli, A.M., Marrett, L.D., Darlington, G.A., 2000. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. Epidemiol. 11, 161–166.
Chiba, S., Saito, A., Ogawa, S., et al., 2002. Transplantation for accidental acute high-dose total body neutron and gamma-radiation exposure. Bone Marrow Transplant. 29, 935–939.
Chmelevsky, D., Mays, C.W., Spiess, H., et al., 1988. An epidemiological assessment of lens opacifications that impaired vision in patients injected with radium-224. Radiat. Res. 115, 238–257.
Chodick, G., Bekiroglu, N., Hauptmann, M., et al., 2008. Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. Am. J. Epidemiol. 168, 620–631.
Chou, C.H., Chen, P.J., Lee, P.H., et al., 2007. Radiation-induced hepatitis B virus reactivation in liver mediated by the bystander effect from irradiated endothelial cells. Clin. Cancer Res. 13, 851–857.
Chow, B.M., Li, Y.Q., Wong, C.S., 2000. Radiation-induced apoptosis in the adult central nervous system is p53-dependent. Cell Death Differ. 7, 712–720.
Chylack Jr., L.T., Leske, M.C., McCarthy, D., et al., 1989. Lens opacities classification system II (LOCS II). Arch. Ophthalmol. 107, 991–997.
Chylack Jr., L.T., Wolfe, J.K., Singer, D.M., et al., 1993. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. Arch. Ophthalmol. 111, 831–836.
Chylack Jr., L.T., Peterson, L.E., Feiveson, A.H., et al., 2009. NASA study of cataract in astronauts (NASCA). Report 1. Cross-sectional study of the relationship of exposure to space radiation and risk of lens opacity. Radiat. Res. 172, 10–20.

Cipollaro, A.C., Kallos, A., Ruppe Jr., J.P., 1959. Measurement of gonadal radiations during treatment for Tinea capitis. N. Y. State J. Med. 59, 3033–3040.
Ciraj-Bjelac, O., Rehani, M.M., Sim, K.H., Liew, H.B., Vañó, E., Kleiman, N.J., 2010. Risk for radiation induced cataract for staff in interventional cardiology: is there reason for concern? Catheter. Cardiovasc. Interv. 76, 826–834.
Clarke, M., Collins, R., Darby, S., et al., 2005. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 366, 2087–2106.
Clifton, D.K., Bremner, W.J., 1983. The effect of testicular X-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. J. Androl. 4, 387–392.
Coderre, J.A., Morris, G.M., Micca, P.L., et al., 2006. Late effects of radiation on the central nervous system: role of vascular endothelial damage and glial stem cell survival. Radiat. Res. 166, 495–503.
Cogan, D.G., Donaldson, D.D., 1951. Experimental radiation cataracts. I. Cataracts in the rabbit following single x-ray exposure. AMA Arch. Ophthalmol. 45, 508–522.
Cogan, D.G., Donaldson, D.D., Reese, A.B., 1952. Clinical and pathological characteristics of radiation cataract. AMA Arch. Ophthalmol. 47, 55–70.
Coggle, J.E., 1987. Proliferation of type II pneumonocytes after X-irradiation. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 51, 393–399.
Coggle, J.E., Lambert, B.E., Moores, S.R., 1986. Radiation effects in the lung. Environ. Health Perspect. 70, 261–291.
Cohen, L.E., 2003. Endocrine late effects of cancer treatment. Curr. Opin. Pediatr. 15, 3–9.
Cohen, L.E., 2005. Endocrine late effects of cancer treatment. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 34, 769–789, x.
Colella, G., Cannavale, R., Pentenero, M., et al., 2007. Oral implants in radiated patients: a systematic review. Int. J. Oral Maxillofac. Implants 22, 616–622.
Collins, C.A., Olsen, I., Zammit, P.S., et al., 2005. Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. Cell 122, 289–301.
Congdon, N., Vingerling, J.R., Klein, B.E., et al., 2004. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. Arch. Ophthalmol. 122, 487–494.
Constine, L.S., Konski, A., Ekholm, S., et al., 1988. Adverse effects of brain irradiation correlated with MR and CT imaging. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 15, 319–330.
Constine, L.S., Woolf, P.D., Cann, D., et al., 1993. Hypothalamic–pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N. Engl. J. Med. 328, 87–94.
Cooper, J.S., Fu, K., Marks, J., et al., 1995. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31, 1141–1164.
Coroneo, M.T., Müller-Stolzenberg, N.W., Ho, A., 1991. Peripheral light focusing by the anterior eye and the ophthalmohelioses. Ophthalm. Surg. 22, 705–711.
Cosset, J.M., Henry-Amar, M., Girinski, T., et al., 1988. Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin's disease. The role of fraction size. Acta Oncol. 27, 123–129.
Courtade, M., Caratero, A., Jozan, S., et al., 2001. Influence of continuous, very low-dose gammairradiation on the mouse immune system. Int. J. Radiat. Biol. 77, 587–592.
Courtois, Y., Tassin, J., Treton, J., 1981. Aging of lens epithelial cells: a critical step in cataractogenesis. In: Sears, M. (Ed.), New Directions in Ophthalmic Research. Yale University Press, New Haven, CT, pp. 69–76.
Critchley, H.O., Wallace, W.H., Shalet, S.M., et al., 1992. Abdominal irradiation in childhood; the potential for pregnancy. Br. J. Obstet. Gynaecol. 99, 392–394.
Critchley, H.O., Wallace, W.H., 2005. Impact of cancer treatment on uterine function. J. Natl. Cancer Inst. 34, 64–68.
Crossen, J.R., Garwood, D., Glatstein, E., et al., 1994. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. J. Clin. Oncol. 12, 627–642.

Crowne, E.C., Moore, C., Wallace, W.H., et al., 1992. A novel variant of growth hormone (GH) insufficiency following low dose cranial irradiation. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 36, 59–68.
Cucinotta, F.A., Manuel, F.K., Jones, J., et al., 2001. Space radiation and cataracts in astronauts. Radiat. Res. 156, 460–466.
Cucinotta, F.A., Kim, M.H., Willingham, V., et al., 2008. Physical and biological organ dosimetry analysis for international space station astronauts. Radiat. Res. 170, 127–138.
Dagle, G.E., Sanders, C.L., 1984. Radionuclide injury to the lung. Environ. Health Perspect. 55, 129–137.
Dainiak, N., Waselenko, J. K., Armitage, J.O., et al., 2003. The hematologist and radiation casualties. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2003, 473–496.
Damron, T.A., Mathur, S., Horton, J.A., et al., 2004. Temporal changes in PTHrP, Bcl-2, Bax, caspase, TGF-beta, and FGF-2 expression following growth plate irradiation with or without radioprotectant. J. Histochem. Cytochem. 52, 157–167.
Darby, S.C., Doll, R., Gill, S.K., et al., 1987. Long term mortality after a single treatment course with X rays in patients treated for ankylosing spondylitis. Br. J. Cancer 55, 179–190.
Darby, S.C., McGale, P., Taylor, C.W., et al., 2005. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. Lancet Oncol. 6, 557–565.
Darby, S.C., Cutter, D.J., Boerma, M., et al., 2010. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, 656–665.
Darzy, K.H., Shalet, S.M., 2003. Radiation-induced growth hormone deficiency. Horm. Res. 59 (Suppl. 1), 1–11.
Davis, F.G., Boice Jr., J.D., Kelsey, J.L., et al., 1987. Cancer mortality after multiple fluoroscopic examinations of the chest. J. Natl. Cancer Inst. 78, 645–652.
Davis, F.G., Boice Jr., J.D., Hrubec, Z., Monson, R.R., 1989. Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. Cancer Res. 49, 6130–6136.
Davis, S., Kopecky, K.J., Hamilton, T.E., et al., 2004. Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the Hanford nuclear site. JAMA 292, 2600–2613.
Dawkins, K.D., Gershlick, T., de Belder, M., et al., 2005. Percutaneous coronary intervention: recommendations for good practice and training. Heart 91 (Suppl. 6), vi1–27.
Dawson, L.A., Ten Haken, R.K., 2005. Partial volume tolerance of the liver to radiation. Semin. Radiat. Oncol. 15, 279–283.
Dawson, L.A., Kavanagh, B.D., Paulino, A.C., et al., 2010. Radiation-associated kidney injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S108–S115.
Day, R., Gorin, M.B., Eller, A.W., 1995. Prevalence of lens changes in Ukrainian children residing around Chernobyl. Health Phys. 68, 632–642.
Deasy, J.O., Moiseenko, V., Marks, L.B., et al., 2010. Radiotherapy dose–volume effects on salivary gland function. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S58–S63.
De Bruin, M.L., Dorresteijn, L.D., Van't Veer, M.B., et al., 2009. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. J. Natl. Cancer Inst. 101, 928–937.
De Jaeger, K., Seppenwoolde, Y., Kampinga, H.H., et al., 2004. Significance of plasma transforming growth factor-beta levels in radiotherapy for non-small-cell lung cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 58, 1378–1387.
Debus, J., Hug, E.B., Liebsch, N.J., et al., 1997. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 39, 967–975.
Dedov, V.I., Norets, T.A., 1981. Hypophysis-testes system under prolonged internal irradiation. Med. Radiol. (Mosk.) 26, 26–29.
Demidenko, E., Williams, B.B., Swartz, H.M., 2009. Radiation dose prediction using data on time to emesis in the case of nuclear terrorism. Radiat. Res. 171, 310–319.

Denham, J.W., Hauer-Jensen, M., 2002. The radiotherapeutic injury – a complex 'wound'. Radiother. Oncol. 63, 129–145.

Denham, J.W., Hauer-Jensen, M., Peters, L.J., 2001. Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 50, 1105–1106.

Denham, J.W., Hauer-Jensen, M., Kron, T., et al., 2000. Treatment-time-dependence models of early and delayed radiation injury in rat small intestine. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 48, 871–887.

Densow, D., Kindler, H., Baranov, A.E., et al., 1997. Criteria for the selection of radiation accident victims for stem cell transplantation. Stem Cells 15 (Suppl. 2), 287–297.

Desai, K.R., Pezner, R.D., Lipsett, J.A., et al., 1988. Total skin electron irradiation for mycosis fungoides: relationship between acute toxicities and measured dose at different anatomic sites. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 15, 641–645.

Devalia, H.L., Mansfield, L., 2008. Radiotherapy and wound healing. Int. Wound J. 5, 40–44.

Dewit, L., Anninga, J.K., Hoefnagel, C.A., et al., 1990. Radiation injury in the human kidney: a prospective analysis using specific scintigraphic and biochemical endpoints. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 19, 977–983.

Dewit, L., Verheij, M., Valdes Olmos, R.A., et al., 1993. Compensatory renal response after unilateral partial and whole volume high-dose irradiation of the human kidney. Eur. J. Cancer 29A, 2239–2243.

Di Paola, M., Bianchi, M., Baarli, J., 1972. RBE values for lens opacification in mice exposed to a 400-MeV neutron beam. In: Radiobiological Applications of Neutron Irradiation. International Atomic Energy Agency, Vienna, pp. 147–165.

Di Paola, M., Bianchi, M., Baarli, J., 1978. Lens opacification in mice exposed to 14-MeV neutrons. Radiat. Res. 73, 340–350.

Diamant, M., Tushuizen, M.E., Sturk, A., et al., 2004. Cellular microparticles: new players in the field of vascular disease. Eur. J. Clin. Invest. 34, 392–401.

Dische, S., Saunders, M.I., 1989. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART): an interim report upon late morbidity. Radiother. Oncol. 16, 65–72.

Dische, S., Martin, W.M., Anderson, P., 1981. Radiation myelopathy in patients treated for carcinoma of bronchus using a six fraction regime of radiotherapy. Br. J. Radiol. 54, 29–35.

Dormand, E. L., Banwell, P. E., Goodacre, T.E., 2005. Radiotherapy and wound healing. Int. Wound J. 2, 112–127.

Dorr, W., Kummermehr, J., 1990. Accelerated repopulation of mouse tongue epithelium during fractionated irradiations or following single doses. Radiother. Oncol. 17, 249–259.

Dorr, W., Schultz-Hector, S., 1992. Early changes in mouse urinary bladder function following fractionated X irradiation. Radiat. Res. 131, 35–42.

Dorr, W., Weber-Frisch, M., 1995a. Effect of changing weekly dose on accelerated repopulation during fractionated irradiation of mouse tongue mucosa. Int. J. Radiat. Biol. 67, 577–585.

Dorr, W., Weber-Frisch, M., 1995b. Repopulation response of mouse oral mucosa during unconventional radiotherapy protocols. Radiother. Oncol. 37, 230–236.

Dorr, W., Beck-Bornholdt, H.P., 1999. Radiation-induced impairment of urinary bladder function in mice: fine structure of the acute response and consequences on late effects. Radiat. Res. 151, 461–467.

Dorr, W., Bentzen, S.M., 1999. Late functional response of mouse urinary bladder to fractionated X irradiation. Int. J. Radiat. Biol. 75, 1307–1315.

Dorr, W., Eckhardt, M., Ehme, A., et al., 1998. Pathogenesis of acute radiation effects in the urinary bladder. Experimental results. Strahlenther. Onkol. 174 (Suppl. 3), 93–95.

Dorr, W., Hamilton, C.S., Boyd, T., et al., 2002. Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. Int. J.Radiat. Oncol.Biol. Phys. 52, 911–917.

Dorresteijn, L.D., Kappelle, A.C., Boogerd, W., et al., 2002. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. J. Clin. Oncol. 20, 282–288.

Dorresteijn, L.D., Kappelle, A.C., Scholz, N.M., et al., 2005. Increased carotid wall thickening after radiotherapy on the neck. Eur. J. Cancer 41, 1026–1030.
Dubray, B.M., Thames, H.D., 1994. Chronic radiation damage in the rat rectum: an analysis of the influences of fractionation, time and volume. Radiother. Oncol. 33, 41–47.
Dubray, B., Henry-Amar, M., Meerwaldt, J.H., et al., 1995. Radiation-induced lung damage after thoracic irradiation for Hodgkin's disease: the role of fractionation. Radiother. Oncol. 36, 211–217.
Dynlacht, J.R., Tyree, C., Valluri, S., et al., 2006. Effect of estrogen on radiation-induced cataractogenesis. Radiat. Res. 165, 9–15.
Dynlacht, J.R., Valluri, S., Lopez, J., et al., 2008. Estrogen protects against radiation-induced cataractogenesis. Radiat. Res. 170, 758–764.
EDPR Group, 2004. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. Arch. Ophthalmol. 122, 487–494.
Edrees, G., Luts, A., Stewart, F., 1988. Bladder damage in mice after combined treatment with cyclophosphamide and X-rays. The influence of timing and sequence. Radiother. Oncol. 11, 349–360.
Eifel, P.J., 1988. Decreased bone growth arrest in weanling rats with multiple radiation fractions per day. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 15, 141–145.
Eifel, P.J., Jhingran, A., Bodurka, D.C., et al., 2002. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. J. Clin. Oncol. 20, 3651–3657.
Ellis, F., 1942. Tolerance of skin in radiotherapy with 200 kV X rays. Br. J. Radiol. 15, 348–350.
Ellwein, L.B., Urato, C.J., 2002. Use of eye care and associated charges among the Medicare population: 1991–1998. Arch. Ophthalmol. 120, 804–811.
Emami, B., Lyman, J., Brown, A., et al., 1991. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 21, 109–122.
Erickson, B.A., Otterson, M.F., Moulder, J.E., et al., 1994. Altered motility causes the early gastrointestinal toxicity of irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 28, 905–912.
Evans, E.S., Kocak, Z., Zhou, S.M., et al., 2006. Does transforming growth factor-beta1 predict for radiation-induced pneumonitis in patients treated for lung cancer? Cytokine 35, 186–192.
Faddy, M.J., Gosden, R.G., Gougeon, A., et al., 1992. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Hum. Reprod. 7, 1342–1346.
Fajardo, L.F., Stewart, J.R., 1970. Experimental radiation-induced heart disease. I. Light microscopic studies. Am. J. Pathol. 59, 299–316.
Fajardo, L.F., Berthrong, M., 1981. Radiation injury in surgical pathology. Part III. Salivary glands, pancreas and skin. Am. J. Surg. Pathol. 5, 279–296.
Fajardo, L.F., Berthrong, M., Anderson, R.E., 2001. Radiation Pathology. Oxford University Press, New York.
Farb, A., Burke, A.P., Kolodgie, F.D., et al., 2003. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. Circulation 108, 1701–1706.
Finkelstein, J.N., Johnston, C. J., Baggs, R., et al., 1994. Early alterations in extracellular matrix and transforming growth factor beta gene expression in mouse lung indicative of late radiation fibrosis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 28, 621–631.
Fitzgerald Jr., R.H., Marks Jr., R.D., Wallace, K.M., 1982. Chronic radiation myelitis. Radiology 144, 609–612.
Fleckenstein, K., Gauter-Fleckenstein, B., Jackson, I.L., et al., 2007a. Using biological markers to predict risk of radiation injury. Semin. Radiat. Oncol. 17, 89–98.
Fleckenstein, K., Zgonjanin, L., Chen, L., et al., 2007b. Temporal onset of hypoxia and oxidative stress after pulmonary irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 68, 196–204.
Flickinger, J.C., Lunsford, L.D., Kondziolka, D., et al., 1992. Radiosurgery and brain tolerance: an analysis of neurodiagnostic imaging changes after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 23, 19–26.

Fliedner, T.M., 1988. Hematological indicators to predict patient recovery after whole-body irradiation as a basis for clinical management. In: Ricks, R.C., Fry, S.A. (Eds.), The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II. Elsevier, New York, pp. 445–459.

Fliedner, T.M., Meineke, V. (Eds.), 2005. Radiation-induced multi-organ involvement and failure: a challenge for pathogenetic, diagnostic and therapeutic approaches and research. Br. J. Radiol. Suppl. 27, 1–200.

Fliedner, T.M., Kindler, H., Densow, D., et al., 1996. The Moscow-Ulm radiation accident clinical history data base. In: MacVittie, T., Weiss, J.F., Browne, D. (Eds.), Advances in the Treatment of Radiation Injuries. Pergamon, New York, pp. 271–279.

Fliedner, T.M., Graessle, D., Paulsen, C., et al., 2002. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. Cancer Biother. Radiopharm. 17, 405–426.

Fowler, J.F., 1989. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br. J. Radiol. 62, 679–694.

Franken, N.A., Camps, J.A., Van Ravels, F.J., et al., 1997. Comparison of in vivo cardiac function with ex vivo cardiac performance of the rat heart after thoracic irradiation. Br. J. Radiol. 70, 1004–1009.

Franko, A.J., Sharplin, J., Ward, W.F., et al., 1996. Evidence for two patterns of inheritance of sensitivity to induction of lung fibrosis in mice by radiation, one of which involves two genes. Radiat. Res. 146, 68–74.

Fransson, P., Widmark, A., 1999. Late side effects unchanged 4–8 years after radiotherapy for prostate carcinoma: a comparison with age-matched controls. Cancer 85, 678–688.

Franzen, L., Funegard, U., Ericson, T., et al., 1992. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. Eur. J. Cancer 28, 457–462.

Fryer, C.J., Fitzpatrick, P.J., Rider, W.D., et al., 1978. Radiation pneumonitis: experience following a large single dose of radiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 4, 931–936.

Fu, X.L., Huang, H., Bentel, G., et al., 2001. Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters V(30) and transforming growth factor beta. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 50, 899–908.

Fuchs, E., Tumbar, T., Guasch, G., 2004. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. Cell 116, 769–778.

Gaber, M.W., Sabek, O.M., Fukatsu, K., et al., 2003. Differences in ICAM-1 and TNF-alpha expression between large single fraction and fractionated irradiation in mouse brain. Int. J. Radiat. Biol. 79, 359–366.

Gagliardi, G., Lax, I., Rutqvist, L.E., 2001. Partial irradiation of the heart. Semin. Radiat. Oncol. 11, 224–233.

Gagliardi, G., Constine, L.S., Moiseenko, V., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the heart. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S77–S85.

Galland, R.B., Spencer, J., 1985. The natural history of clinically established radiation enteritis. Lancet 1, 1257–1258.

Gallini, R., Hendry, J.H., Molineux, G., et al., 1988. The effect of low dose rate on recovery of hemopoietic and stromal progenitor cells in gamma-irradiated mouse bone marrow. Radiat. Res. 115, 481–487.

Gauwerky, F., Langheim, F., 1978. The time factor in radiogenic subcutaneous fibrosis. Strahlentherapie 154, 608–616.

Gavin, P.R., Gillette, E. L., 1982. Radiation response of the canine cardiovascular system. Radiat. Res. 90, 489–500.

Gaya, A.M., Ashford, R.F., 2005. Cardiac complications of radiation therapy. Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.) 17, 153–159.

Georges, G.E., Storb, R.F., 1997. Experimental and clinical experience with hematopoietic stem cell transplants. Stem Cells 15, 73–94.

Ghiassi-Nejad, M., Zakeri, F., Assaei, R.G., et al., 2004. Long-term immune and cytogenetic effects of high level natural radiation on Ramsar inhabitants in Iran. J. Environ. Radioact. 74, 107–116.

Giblin, F.J., 2000. Glutathione: a vital lens antioxidant. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 16, 121–135.

Giblin, F.J., McCready, J.P., Schrimscher, L., et al., 1987. Peroxide-induced effects on lens cation transport following inhibition of glutathione reductase activity in vitro. Exp. Eye Res. 45, 77–91.

Giblin, F.J., Padgaonkar, V.A., Leverenz, V.R., et al., 1995. Nuclear light scattering, disulfide formation and membrane damage in lenses of older guinea pigs treated with hyperbaric oxygen. Exp. Eye Res. 60, 219–235.

Gidali, J., 2002. Effects of protracted and chronic irradiation on the haemopoietic system in mouse. Br. J. Radiol. Suppl. 26, 114–119.

Gillette, S.L., Gillette, E.L., Powers, B.E., et al., 1989. Ureteral injury following experimental intraoperative radiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 17, 791–798.

Gillette, E.L., Mahler, P.A., Powers, B.E., et al., 1995. Late radiation injury to muscle and peripheral nerves. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31, 1309–1318.

Girinsky, T., Cordova, A., Rey, A., et al., 2000. Thallium-201 scintigraphy is not predictive of late cardiac complications in patients with Hodgkin's disease treated with mediastinal radiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 48, 1503–1506.

Glanzmann, C., Huguenin, P., Lutolf, U.M., et al., 1994. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. Radiother. Oncol. 30, 43–54.

Gleeson, H.K., Shalet, S.M., 2004. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. Endocr. Relat. Cancer 11, 589–602.

Godekmerdan, A., Ozden, M., Ayar, A., et al., 2004. Diminished cellular and humoral immunity in workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. Arch. Med. Res. 35, 324–328.

Goldmann, H., 1933. Genesis of heat cataract. Arch. Ophthalmol. 9, 314.

Gonzales, D.G., Van Dijk, J.D., 1983. Experimental studies on the response of growing bones to X-ray and neutron irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 9, 671–677.

Горизонтов, П.Д., Белоусова, О.И., Федотова, М.И., 1983. Стресс и система крови. Медицина, Москва.

Goto, M., 2001. Clinical characteristics of Werner syndrome and other premature aging syndromes: pattern of aging in progeroid syndromes. Gann. Monogr. Cancer Res. 49, 27–39.

Gottlöber, P., Steinert, M., Weiss, M., et al., 2001. The outcome of local radiation injuries: 14 years of follow-up after the Chernobyl accident. Radiat. Res. 155, 409–416.

Graham, M.V., Purdy, J.A., Emami, B., et al., 1999. Clinical dose–volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 45, 323–329.

Green, D.M., Whitton, J.A., Stovall, M., et al., 2002. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Am. J. Obstet. Gynecol. 187, 1070–1080.

Griffith, T.P., Pirie, A., Vaughan, J., 1985. Possible cataractogenic effect of radionuclides deposited within the eye from the blood stream. Br. J. Ophthalmol. 69, 219–227.

Григорьев, Ю.Г., Попов, В.И., Шифиркин, А.В. и др., 1986. Соматические эффекты хронического гамма-облучения. Энергоатомиздат, Москва.

Gross, N.J., 1980. Experimental radiation pneumonitis. IV. Leakage of circulatory proteins onto the alveolar surface. J. Lab. Clin. Med. 95, 19–31.

Guidos, C., 2006. Thymus and T-lymphocyte development: what is new in the 21st Century? Immunol. Rev. 209, 5–9.

Gusev, I.A., Mettler, F.A., Guskova, A.K., 2001. Medical Management of Radiation Accidents, second ed. CRC Press, Boca Raton, FL.
Гуськова, А.К., 1999. Пятьдесят лет атомной промышленности России глазами врача. Атомная энергия 87, 903–908.
Гуськова, А.К., 2000. Неврологические синдромы хронической лучевой болезни. Радиация и риск, 66–71 (спец. выпуск).
Гуськова, А.К., 2004. Лучевые поражения легких человека. Проблемы туберкулеза и болезней легких 3, 41–43.
Гуськова, А.К., Байсоголов, Г.Д. (1971). Лучевая болезнь человека. Медицина, Москва.
Guskova, A.K., Gusev, L.A., Okladnikova, N.D., 2002. Russian concept of chronic radiation disease in man. Br. J. Radiol. Suppl. 26, 19–23.
Gyenes, G., Fornander, T., Carlens, P., et al., 1996. Myocardial damage in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy: a prospective study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 36, 899–905.
Hagemann, R.F., 1976. Intestinal cell proliferation during fractionated abdominal irradiation. Br. J. Radiol. 49, 56–61.
Hagemann, R.F., Sigdestad, C.P., Lesher, S., 1971. Intestinal crypt survival and total and per crypt levels of proliferative cellularity following irradiation: single x-ray exposures. Radiat. Res. 46, 533–546.
Hahn, F.F., Romanov, S.A., Guilmette, R.A., et al., 2004. Plutonium microdistribution in the lungs of Mayak workers. Radiat. Res. 161, 568–581.
Hall, E.J., Brenner, D.J., Worgul, B., et al., 2005. Genetic susceptibility to radiation. Adv. Space Res. 35, 249–253.
Hall, P., Granath, F., Lundell, M., et al., 1999. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. Radiat. Res. 152, 190–195.
Hall, P., Adami, H.O., Trichopoulos, D., et al., 2004. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study. BMJ 328, 19.
Ham Jr., W.T., 1953. Radiation cataract. AMA Arch. Ophthalmol. 50, 618–643.
Hamilton, D.R., Murray, J.D., Ball, C.G., 2006. Cardiac health for astronauts: coronary calcification scores and CRP as criteria for selection and retention. Aviat. Space Environ. Med. 77, 377–387.
Hamlet, R., Heryet, J.C., Hopewell, J.W., et al., 1986. Late changes in pig skin after irradiation from betaemitting sources of different energy. Br. J. Radiol. Suppl. 19, 51–54.
Hancock, S.L., Cox, R.S., McDougall, I.R., 1991. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 325, 599–605.
Hancock, S.L., Tucker, M.A., Hoppe, R.T., 1993. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. JAMA 270, 1949–1955.
Hanna, C., O'Brien, J.E., 1963. Lens epithelial cell proliferation and migration in radiation cataracts. Radiat. Res. 19, 1–11.
Hanoux, V., Pairault, C., Bakalska, M., et al., 2007. Caspase-2 involvement during ionizing radiation-induced oocyte death in the mouse ovary. Cell Death Differ. 14, 671–681.
Harding, C.V., Reddan, J.R., Unakar, N.J., et al., 1971. The control of cell division in the ocular lens. Int. Rev. Cytol. 31, 215–300.
Harding, J.J., Crabbe, M.J.C., 1984. The lens: Development, proteins, metabolism and cataract. In: Davson, H. (Ed.), The Eye, third ed. Academic Press, Orlando, Florida, pp. 184, 207–492.
Harley, N.H., Albert, R.E., Shore, R.E., et al., 1976. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis. Estimation of the dose to the thyroid and pituitary glands and other structures of the head and neck. Phys. Med. Biol. 21, 631–642.
Harling, H., Balslev, I., 1988. Long-term prognosis of patients with severe radiation enteritis. Am. J. Surg. 155, 517–519.

Harris, E.E., Correa, C., Hwang, W.T., et al., 2006. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. J. Clin. Oncol. 24, 4100–4106.
Hasterlik, R.J., Finkel, A.J., Miller, C.E., 1964. The cancer hazards of industrial and accidental exposure to radioactive isotopes. Ann. N.Y. Acad. Sci. 114, 832–837.
Haston, C.K., Travis, E.L., 1997. Murine susceptibility to radiation-induced pulmonary fibrosis is influenced by a genetic factor implicated in susceptibility to bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Cancer Res. 57, 5286–5291.
Hauer-Jensen, M., Sauer, T., Devik, F., et al., 1983. Effects of dose fractionation on late roentgen radiation damage of rat small intestine. Acta Radiol. Oncol. 22, 381–384.
Hauer-Jensen, M., Sauer, T., Berstad, T., et al., 1985. Influence of pancreatic secretion on late radiation enteropathy in the rat. Acta Radiol. Oncol. 24, 555–560.
Hauer-Jensen, M., Poulakos, L., Osborne, J.W., 1988. Effects of accelerated fractionation on radiation injury of the small intestine: a new rat model. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14, 1205–1212.
Hauer-Jensen, M., Poulakos, L., Osborne, J.W., 1990. Intestinal complications following accelerated fractionated x-irradiation. An experimental study in the rat. Acta Oncol. 29, 229–234.
Hauptmann, M., Mohan, A.K., Doody, M.M., et al., 2003. Mortality from diseases of the circulatory system in radiologic technologists in the United States. Am. J. Epidemiol. 157, 239–248.
Hawkins, M.M., Smith, R.A., 1989. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. Int. J. Cancer 43, 399–402.
Hayashi, T., Kusunoki, Y., Hakoda, M., et al., 2003. Radiation dose-dependent increases in inflame matory response markers in A-bomb survivors. Int. J. Radiat. Biol. 79, 129–136.
Hayes, B.P., Fisher, R.F., 1979. Influence of a prolonged period of low-dosage X-rays on the optic and ultrastructural appearances of cataract of the human lens. Br. J. Ophthalmol. 63, 457–464.
Haynes, J.C., Machtay, M., Weber, R.S., et al., 2002. Relative risk of stroke in head and neck carcinoma patients treated with external cervical irradiation. Laryngoscope 112, 1883–1887.
Heikens, J., Michiels, E.M., Behrendt, H., et al., 1998. Long-term neuro-endocrine sequelae after treatment for childhood medulloblastoma. Eur. J. Cancer 34, 1592–1597.
Heller, C.G., 1967. Radiobiological factors in manned space flight. In: Langham, W.H. (Ed.), Report of the Space Radiation Study Panel of the Life Sciences Committee. National Academy of Sciences, Washington, DC.
Henderson, M.A., Valluri, S., DesRosiers, C., et al., 2009. Effect of gender on radiation-induced cataractogenesis. Radiat. Res. 172, 129–133.
Hendry, J.H., Lord, B.I. (Eds.), 1995. Radiation Toxicology: Bone Marrow and Leukaemia. Taylor and Francis, London.
Herrmann, T., 1997. Radiation reactions in the gonads: importance in patient counseling. Strahlenther. Onkol. 173, 493–501.
Herrmann, T., Voigtmann, L., Knorr, A., et al., 1986. The time–dose relationship for radiation-induced lung damage in pigs. Radiother. Oncol. 5, 127–135.
Hicks, R.M., 1975. The mammalian urinary bladder: an accommodating organ. Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. 50, 215–246.
Hill, R.P., 2005. Radiation effects on the respiratory system. Br. J. Radiol. Suppl. 27, 75–81.
Hiller, R., Sperduto, R.D., Podgor, M.J., et al., 1997. Cigarette smoking and the risk of development of lens opacities. The Framingham studies. Arch. Ophthalmol. 115, 1113–1118.
Holm, K., Nysom, K., Rasmussen, M.H., et al., 1996. Growth, growth hormone and final height after BMT. Possible recovery of irradiation-induced growth hormone insufficiency. Bone Marrow Transplant 18, 163–170.
Holsclaw, D.S., Merriam Jr., G.R., Medvedovsky, C., et al., 1989. Stationary radiation cataracts: an animal model. Exp. Eye Res. 48, 385–398.
Holsclaw, D.S., Rothstein, H., Medvedovsky, C., Worgul, B.V., 1994. Modulating radiation cataractogenesis by hormonally manipulating lenticular growth kinetics. Exp. Eye Res. 59, 291–296.

Hong, J.H., Chiang, C.S., Campbell, I.L., et al., 1995. Induction of acute phase gene expression by brain irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 33, 619–626.
Hooning, M.J., Aleman, B.M., Van Rosmalen, A.J., et al., 2006. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: a 25-year follow-up study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 64, 1081–1091.
Hooning, M.J., Botma, A., Aleman, B.M., et al., 2007. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. J. Natl. Cancer Inst. 99, 365–375.
Hoopes, P.J., Gillette, E.L., Benjamin, S.A., 1985. The pathogenesis of radiation nephropathy in the dog. Radiat. Res. 104, 406–419.
Hopewell, J.W., 1986. Mechanisms of the actions of radiation on skin and underlying tissues. Br. J. Radiol. Suppl. 19, 39–51.
Hopewell, J.W., 2003. Radiation-therapy effects on bone density. Med. Pediatr. Oncol. 41, 208–211.
Hopewell, J.W., Young, C.M., 1982. The effect of field size on the reaction of pig skin to single doses of X rays. Br. J. Radiol. 55, 356–361.
Hopewell, J.W., Van den Aardweg, G.J., 1988. Radiobiological studies with pig skin. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14, 1047–1050.
Hopewell, J.W., Van der Kogel, A.J., 1999. Pathophysiological mechanisms leading to the development of late radiation-induced damage to the central nervous system. Front. Radiat. Ther. Oncol. 33, 265–275.
Hopewell, J.W., Trott, K.R., 2000. Volume effects in radiobiology as applied to radiotherapy. Radiother. Oncol. 56, 283–288.
Hopewell, J.W., Foster, J.L., Young, C.M., et al., 1979. Late radiation damage to pig skin. Radiology 130, 783–788.
Hopewell, J.W., Coggle, J.E., Wells, J., et al., 1986. The acute effects of different energy beta-emitters on pig and mouse skin. Br. J. Radiol. Suppl. 19, 47–51.
Hopewell, J.W., Barnes, D.W., Robbins, M.E., et al., 1988. The relative biological effectiveness of fractionated doses of fast neutrons (42 MeV d→Be) for normal tissues in the pig. I. Effects on the epidermis and dermal vascular/connective tissues. Br. J. Radiol. 61, 928–938.
Hopewell, J.W., Calvo, W., Reinhold, H.S., 1989. Radiation damage to late-reacting normal tissues. In: Steel, G.G., Adams, G.E., Horwich, A. (Eds.), Radiobiological Basis of Radiotherapy. Elsevier Scientific Publications, Amsterdam.
Hopewell, J.W., Nyman, J., Turesson, I., 2003. Time factor for acute tissue reactions following fractionated irradiation: a balance between repopulation and enhanced radiosensitivity. Int. J. Radiat. Biol. 79, 513–524.
Horst, E., Seidel, M., Micke, O., et al., 2002. Functional evaluation of the human pancreas before and in the early period after hyperfractionated accelerated radiochemotherapy. Front. Radiat. Ther. Oncol. 37, 17–25.
Horstmann, L.L., Jy, W., Jimenez, J.J., et al., 2004. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. Front. Biosci. 9, 1118–1135.
Horwitz, J., Jaffe, N.S., 1992. Lens and cataract. In: Podos, S.M., Yanoff, M. (Eds.), Textbook of Ophthalmology, Vol. 3. Gower, New York.
Hosokawa, Y., Sakakura, Y., Tanaka, L., et al., 2007. Effects of local and whole body irradiation on appearance of osteoclasts during wound healing of tooth extraction sockets in rats. J. Radiat. Res. 48, 273–280.
Hourihan, F., Mitchell, P., Cumming, R.G., 1999. Possible associations between computed tomography scan and cataract: the Blue Mountains Eye Study. Am. J. Public Health 89, 1864–1866.
Hovdenak, N., Fajardo, L.F., Hauer-Jensen, M., 2000. Acute radiation proctitis: a sequential clinicopathologic study during pelvic radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 48, 1111–1117.
Hrafnkelsson, J., Nilsson, K., Soderberg, M., 1987. Tolerance of radiotherapy combined with adjuvant chemotherapy in breast cancer. Acta Oncol. 26, 269–272.

Hsieh, W.A., Lin, I.F., Chang, W.P., et al., 2010. Lens opacities in young individuals long after exposure to protracted low-dose-rate gamma radiation in 60Co-contaminated buildings in Taiwan. Radiat. Res. 173, 197–204.
Hu, P., Meyers, S., Liang, F.X., et al., 2002. Role of membrane proteins in permeability barrier function: uroplakin ablation elevates urothelial permeability. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 283, F1200–F1207.
Huddart, R.A., Norman, A., Shahidi, M., et al., 2003. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. J. Clin. Oncol. 21, 1513–1523.
Hull, M.C., Morris, C.G., Pepine, C.J., et al., 2003. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. JAMA 290, 2831–2837.
Husebye, E., Hauer-Jensen, M., Kjorstad, K., et al., 1994. Severe late radiation enteropathy is characterized by impaired motility of proximal small intestine. Dig. Dis. Sci. 39, 2341–2349.
Husebye, E., Skar, V., Hoverstad, T., et al., 1995. Abnormal intestinal motor patterns explain enteric colonization with Gram-negative bacilli in late radiation enteropathy. Gastroenterology 109, 1078– 1089.
IAEA, 2000. The Radiological Accident in Istanbul. International Atomic Energy Agency, Vienna.
ICRP, 1969. Radiosensitivity and Spatial Distribution of Dose. ICRP Publication 14. Pergamon Press, Oxford.
ICRP, 1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).
ICRP, 1991a. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21(1–3).
ICRP, 1991b. ICRP Publication 59. Ann. ICRP 21(2).
ICRP, 1992. The biological basis for dose limitation in the skin. ICRP Publication 59. Ann. ICRP 22(2).
ICRP, 2000. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP Publication 85. Ann. ICRP 30(2).
ICRP, 2006. Human alimentary tract model for radiological protection. ICRP Publication 100. Ann. ICRP 36(1/2).
ICRP, 2007a. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2–4).
ICRP, 2007b. Radiological protection in medicine. ICRP Publication 105. Ann. ICRP 37(6).
Ikezoe, J., Takashima, S., Morimoto, S., et al., 1988. CT appearance of acute radiation-induced injury in the lung. AJR Am. J. Roentgenol. 150, 765–770.
Imaizumi, M., Usa, T., Tominaga, T., et al., 2006. Radiation dose–response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55–58 years after radiation exposure. JAMA 295, 1011–1022.
Ivanov, V.K., Maksioutov, M.A., Chekin, S.Y., et al., 2006. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. Health Phys. 90, 199–207.
Iwakura, Y., Ishigame, H., 2006. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. J. Clin. Invest. 116, 1218–1222.
Jaal, J., Dorr, W., 2005. Early and long-term effects of radiation on intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) expression in mouse urinary bladder endothelium. Int. J. Radiat. Biol. 81, 387–395.
Jaal, J., Dorr, W., 2006a. Radiation-induced damage to mouse urothelial barrier. Radiother. Oncol. 80, 250–256.
Jaal, J., Dorr, W., 2006b. Radiation induced inflammatory changes in the mouse bladder: the role of cyclooxygenase-2. J. Urol. 175, 1529–1533.
Jaal, J., Dorr, W., 2006c. Radiation induced late damage to the barrier function of small blood vessels in mouse bladder. J. Urol. 176, 2696–2700.
Jackson, A., 2001. Partial irradiation of the rectum. Semin. Radiat. Oncol. 11, 215–223.

Jackson, A., Skwarchuk, M.W., Zelefsky, M.J., et al., 2001. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose–volume histograms. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 49, 685–698.

Jacobson, B.S., 2005. Cataracts in retired actinide-exposed radiation workers. Radiat. Prot. Dosim. 113, 123–125.

Jaenke, R.S., Angleton, G.M., 1990. Perinatal radiation-induced renal damage in the beagle. Radiat. Res. 122, 58–65.

Jaenke, R.S., Robbins, M.E., Bywaters, T., et al., 1993. Capillary endothelium. Target site of renal radiation injury. Lab. Invest. 68, 396–405.

Jagsi, R., Griffith, K.A., Koelling, T., et al., 2006. Stroke rates and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. J. Clin. Oncol. 24, 2779–2785.

Jahnson, S., Westerborn, O., Gerdin, B., 1992. Prognosis of surgically treated radiation-induced damage to the intestine. Eur. J. Surg. Oncol. 18, 487–493.

Jeganathan, V.S., Wang, J.J., Wong, T.Y., 2008. Ocular associations of diabetes other than diabetic retinopathy. Diabetes Care 31, 1905–1912.

Jereczek-Fossa, B.A., Alterio, D., Jassem, J., et al., 2004. Radiotherapy-induced thyroid disorders. Cancer Treat. Rev. 30, 369–384.

Jinaratana, V., 2001. The radiological accident in Thailand. In: Ricks, R.C., Berger, M.E., O'Hara, F.M. (Eds.), The Medical Basis for Radiation-accident Preparedness: the Clinical Care of Victims. Parthenon, New York, pp. 283–301.

Johnston, C.J., Piedboeuf, B., Baggs, R., et al., 1995. Differences in correlation of mRNA gene expression in mice sensitive and resistant to radiation-induced pulmonary fibrosis. Radiat. Res. 142, 197–203.

Joiner, M.C., Field, S.B., 1988. The response of mouse skin to irradiation with neutrons from the 62 MV cyclotron at Clatterbridge, U.K. Radiother. Oncol. 12, 153–166.

Joiner, M.C., Johns, H., 1988. Renal damage in the mouse: the response to very small doses per fraction. Radiat. Res. 114, 385–398.

Joiner, M.C., Bentzen, S.M., 2009. Fractionation: the linear-quadratic approach. In: Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold, London, pp. 102–119.

Joiner, M.C., Rojas, A., Johns, H., 1992. A test of equal effect per fraction in the kidney of the mouse. Radiat. Res. 130, 227–235.

Joiner, M.C., Rojas, A., Johns, H., 1993. Renal damage in the mouse: repair kinetics at 2 and 7 Gy per fraction. Radiat. Res. 134, 355–363.

Jones, J.A., McCarten, M., Manuel, K., et al., 2007. Cataract formation mechanisms and risk in aviation and space crews. Aviat. Space Environ, Med. 78, A56–A66.

Jose, J.G., 1978. The role of DNA damage, its repair and its misrepair in the etiology of cataract: a review. Ophthalm. Res. 10, 52–62.

Jose, J.G., Ainsworth, E.J., 1983. Cataract production in mice by heavy charged argon, neon, and carbon particles. Radiat. Res. 94, 513–528.

Junk, A.K., Haskal, Z., Worgul, B.V., 2004. Cataract in interventional radiology – an occupational hazard? Invest. Ophthalmol.Vis. Sci. 45 (Suppl. S2005), 388.

Karasek, K., Constine, L.S., Rosier, R., 1992. Sarcoma therapy: functional outcome and relationship to treatment parameters. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 24, 651–656.

Karp, C.L., Fazio, J.R., Culbertson, W.W., Green, W.R., 1991. True exfoliation of the lens capsule. Arch. Ophthalmol. 117, 1078–1080.

Kaspar, L.V., Seed, T.M., 1984. CFU-GM colony-enhancing activity in sera of dogs under acute and chronic gamma-irradiation regimens. Acta Haematol. 71, 189–197.

Kavanagh, B.D., Pan, C.C., Dawson, L. A., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the stomach and small bowel. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S101–S107.

Keane, T.J., Van Dyk, J., Rider, W.D., 1981. Idiopathic interstitial pneumonia following bone

marrow transplantation: the relationship with total body irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 7, 1365–1370.

Kellett, M., Potten, C.S., Rew, D.A., 1992. A comparison of in vivo cell proliferation measurements in the intestine of mouse and man. Epithel. Cell Biol. 1, 147–155.

Kelnar, C.J., McKinnell, C., Walker, M., et al., 2002. Testicular changes during infantile 'quiescence' in the marmoset and their gonadotrophin dependence: a model for investigating susceptibility of the prepubertal human testis to cancer therapy? Hum. Reprod. 17, 1367–1378.

Хохряков, В.Ф., Меньших, З.С., Мигунова, Н.И., 1996. О вероятности возникновения пневмосклероза и рака легкого у персонала, подвергавшегося ингаляции аэрозолей плутония. Вопросы радиационной безопасности 2, 51–55.

Kim, T.H., Cho, K.H., Pyo, H.R., et al., 2005. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. Radiology 235, 208–215.

Kim, J.H., Park, J.W., Kim, T.H., et al., 2007. Hepatitis B virus reactivation after three-dimensional conformal radiotherapy in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 69, 813–819.

Kim, K.P., Miller, D.L., Balter, S., et al., 2008. Occupational radiation doses to operators performing cardiac catheterization procedures. Health Phys. 94, 211–227.

Kinsella, T.J., Sindelar, W.F., DeLuca, A.M., et al., 1988. Tolerance of the canine bladder to intraoperative radiation therapy: an experimental study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14, 939–946.

Kirkpatrick, J.P., Van der Kogel, A.J., Schultheiss, T.E., 2010. Radiation dose–volume effects in the spinal cord. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76 (Suppl.), S42–S49.

Kirsch, D.G., Santiago, P.M., di Tomasso, E., et al., 2010. p53 controls radiation-induced gastrointestinal syndrome in mice independent of apoptosis. Science 327, 593–596.

Кириллова, Е.Н., 1985. Функция нормальных киллеров у мышей CBA при длительном поступлении окиси трития. Радиобиология 25, 792–795.

Кириллова, Е.Н., Муксинова, К.Н., Скуковская, Т.Л., 1988. Влияние длительного непрерывного облучения на показатели гуморального иммунитета у мышей. 22, 62–65.

Кириллова, Е.Н., Ревина, В.С., Соколова, С.Н. 1991. Нарушение иммунитета и отдаленные эффекты $^{239}$Pu у крыс. Радиобиология 31, 357–360.

Kleiman, N.J., 2007. Radiation cataract. In: Radiation Protection; New Insights in Radiation Risk and Basic Safety Standards. 145. European Commission Proceedings of the Working Party on Research Implications on Health and Safety Standards of the Article 31 Group of Experts, European Commission. Directorate-General for Energy and Transport. Radiation Protection Series 145, pp. 81–95.

Kleiman, N.J., Spector, A., 1993. DNA single strand breaks in human lens epithelial cells from patients with cataract. Curr. Eye Res. 12, 423–431.

Kleiman, N.J., Worgul, B.V., 1994. Lens. In: Tasman, W., Jaeger, E.A. (Eds.), Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology, Vol. 1. J.P. Lippincott and Co., Philadelphia, PA, pp. 1–39.

Kleiman, N.J., Wang, R.R., Spector, A., 1990. Hydrogen peroxide-induced DNA damage in bovine lens epithelial cells. Mutat. Res. 240, 35–45.

Kleiman, N.J., Cabrera, M., Duran, G., Ramirez, R., Duran, A., Vañó, E., 2009. Occupational risk of radiation cataract in interventional cardiology. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 49, Presentation abstract 511/D656.

Klein, B.E., Klein, R., Linton, K.L., et al., 1993. Diagnostic X ray exposure and lens opacities: the Beaver Dam Eye Study. Am. J. Public Health 83, 588–590.

Klein, B.E., Klein, R., Lee, K.E., et al., 2008. Incidence of age-related cataract over a 15-year interval: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 115, 477–482.

Kline, J.C., Buchler, D.A., Boone, M.L., et al., 1972. The relationship of reactions to complications in the radiation therapy of cancer of the cervix. Radiology 105, 413–416.

Knee, R., Fields, R.S., Peters, L.J., 1985. Concomitant boost radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Radiother. Oncol. 4, 1–7.

Knowles, J.F., Trott, K.R., 1987. Experimental irradiation of the rat ureter: the effects of field size and the presence of contrast medium on incidence and latency of hydronephrosis. Radiother. Oncol. 10, 59–66.

Koch, H.R., Hockwin, O., 1980. Radiation cataractogenesis. In: Lerman, S. (Ed.), Radiation Energy and the Eye. MacMillan, New York, pp. 286–310.

Kodama, K., Fujiwara, S., Yamada, M., et al., 1996. Profiles of non-cancer diseases in atomic bomb survivors. World Health Stat. Q 49, 7–16.

Kojima, S., Ishida, H., Takahashi, M., et al., 2002. Elevation of glutathione induced by low-dose gamma rays and its involvement in increased natural killer activity. Radiat. Res. 157, 275–280.

Konenkov, V.I., Trufakin, V.A., 2002. Genetic differences in the reactions of the immune system of humans and experimental animals to radiation exposure. Bull. Exp. Biol. Med. 133, 312–316.

Koshurnikova, N.A., Aristov, V.P., Lemberg, V.K., et al., 1972. Mechanism of development of plutonium-induced pulmonary sclerosis. Health Phys. 22, 753–754.

Kossenko, M.M., Thomas, T.L., Akleyev, A.V., et al., 2005. The Techa River cohort: study design and follow-up methods. Radiat. Res. 164, 591–601.

Kost, S., Dorr, W., Keinert, K., et al., 2002. Effect of dose and dose-distribution in damage to the kidney following abdominal radiotherapy. Int. J. Radiat. Biol. 78, 695–702.

Kraft, M., Oussoren, Y., Stewart, F.A., et al., 1996. Radiation-induced changes in transforming growth factor beta and collagen expression in the murine bladder wall and its correlation with bladder function. Radiat. Res. 146, 619–627.

Kremer, L.C., Van Dalen, E.C., Offringa, M., et al., 2001. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. J. Clin. Oncol. 19, 191–196.

Kreuzer, M., Kreisheime, M., Kandel, M., et al., 2006. Mortality from cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study, 1946–1998. Radiat. Environ. Biophys. 45, 159–166.

Kuck, J., 1970. Metabolism of the lens. In: Graymore, C.N. (Ed.), Biochemistry of the Eye. Academic Press, London, pp. 261–318.

Kunkler, P.B., Farr, R.F., Luxton, R.W., 1952. The limit of renal tolerance to X-rays: an investigation into renal damage occurring following the treatment of tumours of the testis by abdominal baths. Br. J. Radiol. 25, 192–201.

Kupfer, C., 1985. Bowman lecture. The conquest of cataract: a global challenge. Trans. Ophthalmol. Soc. U.K. 104, 1–10.

Kusunoki, Y., Kyoizumi, S., Yamaoka, M., et al., 1999. Decreased proportion of CD4 T cells in the blood of atomic bomb survivors with myocardial infarction. Radiat. Res. 152, 539–543.

Kuszak, J.R., Brown, H.G., 1994. Embryology and anatomy of the lens. In: Albert, D.M., Jackobiec, F.A. (Eds.), Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Sciences. W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 82–96.

Kwa, S.L., Lebesque, J.V., Theuws, J.C., et al., 1998. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 42, 1–9.

Lacoste-Collin, L., Jozan, S., Cances-Lauwers, V., et al., 2007. Effect of continuous irradiation with a very low dose of gamma rays on life span and the immune system in SJL mice prone to B-cell lymphoma. Radiat. Res. 168, 725–732.

Ladi, E., Yin, X., Chtanova, T., et al., 2006. Thymic microenvironments for T cell differentiation and selection. Nat. Immunol. 7, 338–343.

Lagrange, J.L., Thyss, A., Caldani, C., et al., 1988. Toxicity of a combination of ABVD chemotherapy and mediastinal irradiation for Hodgkin's disease patients with massive initial mediastinal involvement. Bull. Cancer 75, 801–806.

Land, C.E., 1980. Estimating cancer risks from low doses of ionizing radiation. Science 209, 1197–1203.

Land, C.E., Zhumadilov, Z., Gusev, B.I., et al., 2008. Ultrasound-detected thyroid nodule prevalence and radiation dose from fallout. Radiat. Res. 169, 373–383.
Landuyt, W., Fowler, J., Ruifrok, A., et al., 1997. Kinetics of repair in the spinal cord of the rat. Radiother. Oncol. 45, 55–62.
Langberg, C.W., Sauer, T., Reitan, J.B., et al., 1992. Tolerance of rat small intestine to localized single dose and fractionated irradiation. Acta Oncol. 31, 781–787.
Langberg, C.W., Waldron, J.A., Baker, M.L., et al., 1994. Significance of overall treatment time for the development of radiation-induced intestinal complications. An experimental study in the rat. Cancer 73, 2663–2668.
Langberg, C.W., Hauer-Jensen, M., 1996a. Influence of fraction size on the development of late radiation enteropathy. An experimental study in the rat. Acta Oncol. 35, 89–94.
Langberg, C.W., Hauer-Jensen, M., 1996b. Optimal interfraction interval to minimize small bowel radiation injury in treatment regimens with two fractions per day: an experimental study in a rat model. Radiother. Oncol. 41, 249–255.
Langer, T., Martus, P., Ottensmeier, H., et al., 2002. CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III. Neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. Med. Pediatr. Oncol. 38, 320–328.
Langley, R.K., Mortimer, C.B., McCulloch, C., 1960. The experimental production of cataracts by exposure to heat and light. Arch. Ophthalmol. 63, 473–488.
Larsen, A., Reitan, J.B., Aase, S., et al., 2007. Long-term prognosis in patients with severe late radiation enteropathy: a prospective cohort study. World J. Gastroenterol. 13, 3610–3613.
Lauk, S., 1987. Endothelial alkaline phosphatase activity loss at an early stage in the development of radiation-induced heart disease in rats. Radiat. Res. 110, 118–128.
Lauk, S., Trott, K.R., 1990. Endothelial cell proliferation in the rat heart following local heart irradiation. Int. J. Radiat. Biol. 57, 1017–1030.
Lauk, S., Kiszel, Z., Buschmann, J., et al., 1985. Radiation-induced heart disease in rats. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 11, 801–808.
Laurent, O., Metz-Flamant, C., Rogel, A., et al., 2010. Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961–2003. Int. Arch. Occup. Environ. Health 83, 935–944.
Lawton, C.A., Cohen, E.P., Barber-Derus, S.W., et al., 1991. Late renal dysfunction in adult survivors of bone marrow transplantation. Cancer 67, 2795–2800.
Lawton, C.A., Barber-Derus, S.W., Murray, K.J., et al., 1992. Influence of renal shielding on the incidence of late renal dysfunction associated with T-lymphocyte depleted bone marrow transplantation in adult patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 23, 681–686.
Lee, S.P., Leu, M.Y., Smathers, J.B., et al., 1995. Biologically effective dose distribution based on the linear quadratic model and its clinical relevance. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 33, 375–389.
Lehnert, B.E., Dethloff, L.A., Finkelstein, J.N., et al., 1991. Temporal sequence of early alterations in rat lung following thoracic X-irradiation. Int. J. Radiat. Biol. 60, 657–675.
Leinfelder, P.J., Kerr, H.D., 1936. Roentgen-ray cataract an experimental, clinical, and microscopic study. Am. J. Ophthalmol. 19, 739–756.
Leinfelder, P.J., Riley, E.F., 1956. Further studies of effects of X-radiation on partially shielded lens of rabbit. AMA Arch. Ophthalmol. 55, 84–86.
Leiper, A.D., Stanhope, R., Preece, M.A., et al., 1988. Precocious or early puberty and growth failure in girls treated for acute lymphoblastic leukaemia. Horm. Res. 30, 72–76.
Lerman, S., 1962. Radiation cataractogenesis. N.Y. State J. Med. 62, 3075–3085.
Lesher, S., Bauman, J., 1969. Cell kinetic studies of the intestinal epithelium: maintenance of the intestinal epithelium in normal and irradiated animals. Natl. Cancer Inst. Monogr. 30, 185–198.

Letschert, J.G., Lebesque, J.V., Aleman, B.M., et al., 1994. The volume effect in radiation-related late small bowel complications: results of a clinical study of the EORTC Radiotherapy Cooperative Group in patients treated for rectal carcinoma. Radiother. Oncol. 32, 116–123.
Lett, J.T., Lee, A.C., Cox, A.B., 1991. Late cataractogenesis in rhesus monkeys irradiated with protons and radiogenic cataract in other species. Radiat. Res. 126, 147–156.
Levegrun, S., Ton, L., Debus, J., 2001. Partial irradiation of the brain. Semin. Radiat. Oncol. 11, 259–267.
Levitt, S.H., 1992. Cardiac damage following radiation treatment of primary breast cancer: assessing the risk, exploring the cause. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 22, 1157–1158.
Levy, P., Menzelxhiu, A., Paillot, B., et al., 1993. Abdominal radiotherapy is a cause for chronic pancreatitis. Gastroenterology 105, 905–909.
Lewis, C.A., Smith, P.G., Stratton, I.M., et al., 1988. Estimated radiation doses to different organs among patients treated for ankylosing spondylitis with a single course of X rays. Br. J. Radiol. 61, 212–220.
Li, Y.Q., Jay, V., Wong, C.S., 1996. Oligodendrocytes in the adult rat spinal cord undergo radiation-induced apoptosis. Cancer Res. 56, 5417–5422.
Li, Y.Q., Chen, P., Haimovitz-Friedman, A., et al., 2003. Endothelial apoptosis initiates acute blood–brain barrier disruption after ionizing radiation. Cancer Res. 63, 5950–5956.
Li, Y.Q., Chen, P., Jain, V., et al., 2004. Early radiation-induced endothelial cell loss and blood–spinal cord barrier breakdown in the rat spinal cord. Radiat. Res. 161, 143–152.
Libby, P., 2002. Inflammation in atherosclerosis. Nature 420, 868–874.
Lievens, Y., Vanuytsel, L., Rijnders, A., et al., 1996. The time course of development of late side effects after irradiation of the prostate with multiple fractions per day. Radiother. Oncol. 40, 147–152.
Lindholt, J., Hansen, P.T., 1986. Prostatic carcinoma: complications of megavoltage radiation therapy. Br. J. Urol. 58, 52–54.
Little, M.P., Tawn, E.J., Tzoulaki, I., et al., 2008. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. Radiat. Res. 169, 99–109.
Little, M.P., Tawn, E.J., Tzoulaki, I., et al., 2010. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. Radiat. Environ. Biophys. 49, 139–153.
Littley, M.D., Shalet, S.M., Beardwell, C.G., et al., 1989. Radiation-induced hypopituitarism is dosedependent. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 31, 363–373.
Liu, Q., Jiang, B., Jiang, L.-P., et al., 2008. Clinical report of three cases of acute radiation sickness from a 60Co radiation accident in Henan province in China. J. Radiat. Res. (Tokyo) 49, 63–69.
Liu, X.D., Ma, S.M., Liu, S.Z., 2003. Effects of 0.075 Gy X-ray irradiation on the expression of IL-10 and IL-12 in mice. Phys. Med. Biol. 48, 2041–2049.
Livesey, E.A., Brook, C.G., 1989. Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumours. Arch. Dis. Child. 64, 593–595.
Ljubimova, N.V., Levitman, M.K., Plotnikova, E.D., et al., 1991. Endothelial cell population dynamics in rat brain after local irradiation. Br. J. Radiol. 64, 934–940.
Lloyd, R.D., Taylor, G.N., Miller, S.C., et al., 2001. Review of 239Pu and 226Ra effects in beagles. Health Phys. 81, 691–697.
Lonnerholm, G., Carlson, K., Bratteby, L.E., et al., 1991. Renal function after autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 8, 129–134.
Lord, B.I., 1965. Haemopoietic changes in the rat during growth and during continuous gamma irradiation of the adult animal. Br. J. Haematol. 11, 525–536.
Lundbeck, F., Overgaard, J., 1992. Early and late changes in the normal mouse bladder reservoir function due to irradiation and cis-DDP. Br. J. Cancer 66, 99–105.

Lundbeck, F., Oussoren, Y., Stewart, F.A., 1993. Early and late damage in the mouse bladder after radiation combined with cyclophosphamide or cisplatinum, evaluated by two different functional assays. Acta Oncol. 32, 679–687.
Luntz, M.H., 1992. Clinical types of cataract. In: Tasman, W., Jaeger, E.A. (Eds.), Duane's Clinical Ophthalmology. J. B. Lippincott and Co., Philadelphia, PA, p. 9.
Lushbaugh, C.C., Ricks, R.C., 1972. Some cytokinetic and histopathologic considerations of irradiated male and femal gonadal tissues. Front. Radiat. Ther. Oncol. 6, 228–248.
Lusis, A.J., 2000. Atherosclerosis. Nature 407, 233–241.
Luxton, R.W., 1961. Radiation nephritis. A long-term study of 54 patients. Lancet 2, 1221–1224.
Лягинская, А.М., 2004. Репродуктивная система. Московское издательство, ИздАТ, Москва, с. 352–421.
MacVittie, T.J., Monroy, R., Vigneulle, R.M., et al., 1991. The relative biological effectiveness of mixed fission-neutron-gamma radiation on the hematopoietic syndrome in the canine: effect of therapy on survival. Radiat. Res. 128, S29–S36.
MacVittie, T.J., Farese, A.M., Jackson III.W., 2005. Defining the full therapeutic potential of recombinant growth factors in the post radiation-accident environment: the effect of supportive care plus administration of G-CSF. Health Phys. 89, 546–555.
Mah, K., Poon, P.Y., Van Dyk, J., et al., 1986. Assessment of acute radiation-induced pulmonary changes using computed tomography. J. Comput. Assist. Tomogr. 10, 736–743.
Mah, K., Van Dyk, J., Keane, T., et al., 1987. Acute radiation-induced pulmonary damage: a clinical study on the response to fractionated radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 13, 179–188.
Maj, J. G., Paris, F., Haimovitz-Friedman, A., et al., 2003. Microvascular function regulates intestinal crypt response to radiation. Cancer Res. 63, 4338–4341.
Малыжев, В.А., Пелевина, И.И., Афанасьев, Г.Г. и др., 1993. Состояние иммунной системы при воздействии малых уровней ионизирующей радиации: исследования в 10-км зоне. Радиобиология. Радиоэкология 33, 470–478.
Manda, K., Ueno, M., Moritake, T., et al., 2007. Radiation-induced cognitive dysfunction and cerebellar oxidative stress in mice: protective effect of alpha-lipoic acid. Behav. Brain Res. 177, 7–14.
Marcus Jr., R.B., Million, R.R., 1990. The incidence of myelitis after irradiation of the cervical spinal cord. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phy. 19, 3–8.
Marks, L.B., Spencer, D.P., Bentel, G.C., et al., 1993. The utility of SPECT lung perfusion scans in minimizing and assessing the physiologic consequences of thoracic irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 26, 659–668.
Marks, L.B., Carroll, P.R., Dugan, T.C., et al., 1995. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31, 1257–1280.
Marks, L.B., Munley, M.T., Bentel, G.C., et al., 1997. Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 39, 563–570.
Marks, L.B., Yu, X., Prosnitz, R.G., et al., 2005. The incidence and functional consequences of RT associated cardiac perfusion defects. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 63, 214–223.
Marks, L.B., Bentzen, S.M., Deasy, J.O., et al., 2010a. Radiation dose–volume effects in the lung. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S70–S76.
Marks, L.B., Yorke, E.D., Jackson, A., et al., 2010b. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S10–S19.
Martel, M.K., Ten Haken, R.K., Hazuka, M.B., et al., 1994. Dose–volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 28, 575–581.
Martel, M.K., Sahijdak, W.M., Ten Haken, R.K., et al., 1998. Fraction size and dose parameters related to the incidence of pericardial effusions. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 40, 155–161.

Martin, C., Martin, S., Viret, R., et al., 2001. Low dose of the gamma acute radiation syndrome (1.5 Gy) does not significantly alter either cognitive behavior or dopaminergic and serotoninergic metabolism. Cell Mol. Biol. 47, 459–465.

Martin, J.D., Buckley, A.R., Graeb, D., et al., 2005. Carotid artery stenosis in asymptomatic patients who have received unilateral head-and-neck irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 63, 1197–1205.

Mastaglia, F.L., McDonald, W.I., Watson, J.V., et al., 1976. Effects of x-radiation on the spinal cord: an experimental study of the morphological changes in central nerve fibres. Brain 99, 101–122.

Masuda, K., Reid, B.O., Hunter, N., et al., 1990. Bone growth retardation induced by single and multifractionated irradiation. Radiother. Oncol. 18, 137–145.

Matanoski, G.M., Sartwell, P., Elliot, E., et al., 1984. Cancer risks in radiologists and radiation workers. In: Boice, J. D. Jr., Fraumeni, J. F. Jr. (Eds.), Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance. Raven Press, New York.

Matsubara, K., Koshida, K., Noto, K., et al., 2011. Estimation of organ-absorbed radiation doses during 64-detector CT coronary angiography using different acquisition techniques and heart rates: a phantom study. Acta Radiol. 52, 632–637.

Matsuda, H., Giblin, F.J., Reddy, V.N., 1981. The effect of X-irradiation on cation transport in rabbit lens. Exp. Eye Res. 33, 253–265.

McAvoy, J.W., 1978. Cell division, cell elongation and distribution of alpha-, beta- and gamma-crystallins in the rat lens. J. Embryol. Exp. Morphol. 44, 149–165.

McChesney, S.L., Gillette, E.L., Orton, E.C., 1988. Canine cardiomyopathy after whole heart and partial lung irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14, 1169–1174.

McChesney, S.L., Gillette, E.L., Powers, B.E., 1989. Response of the canine lung to fractionated irradiation: pathologic changes and isoeffect curves. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16, 125–132.

McDonald, S., Rubin, P., Phillips, T.L., et al., 1995. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31, 1187–1203.

McGale, P., Darby, S.C., 2005. Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: a systematic review of the published epidemiological evidence. Radiat. Res. 163, 247–257.

McGale, P., Darby, S.C., 2008. Commentary: a dose–response relationship for radiation-induced heart disease – current issues and future prospects. Int. J. Epidemiol. 37, 518–523.

McGale, P., Darby, S.C., Hall, P., et al., 2011. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. Radiother. Oncol. 100, 67–75.

McGeoghegan, D., Binks, K., Gillies, M., et al., 2008. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. Int. J. Epidemiol. 37, 506–518.

McLaughlin, T.P., Monahan, S.P., Pruvost, N.L., et al., 2000. A Review of Critically Accidents, 2000 Revision. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM.

McNamara, M.P., Bjornstad, K.A., Chang, P.Y., et al., 2001. Modulation of lens cell adhesion molecules by particle beams. Phys. Med. 17 (Suppl. 1), 247–248.

Meacham, L.R., Sklar, C.A., Li, S., et al., 2009. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the Childhood Cancer Survivor Study. Arch. Intern. Med. 169, 1381–1388.

Mehta, V., 2005. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 63, 5–24.

Meistrich, M.L., 1993. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis. Eur. Urol. 23, 136–141.

Meistrich, M.L., 1998. Hormonal stimulation of the recovery of spermatogenesis following chemo- or radiotherapy. Review article. Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavia 106, 37–45.

Merriam Jr., G.R., Focht, E.F., 1962. A clinical and experimental study of the effect of single and divided doses of radiation on cataract production. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 60, 35–52.
Merriam Jr., G.R., Szechter, A., 1973. The effect of age on the radiosensitivity of rat lenses. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 71, 88–108.
Merriam Jr., G.R., Szechter, A., 1975. The relative radiosensitivity of rat lenses as a function of age. Radiat. Res. 62, 488–497.
Merriam Jr., G.R., Worgul, B.V., 1983. Experimental radiation cataract – its clinical relevance. Bull. N. Y. Acad. Med. 59, 372–392.
Merriam Jr., G.R., Szechter, A., Focht, E.F., 1972. The effects of ionizing radiations on the eye. Front. Radiat. Ther. Oncol. 5, 346–385.
Metz-Flamant, C., Bonaventure, A., Milliat, F., et al., 2009. Low doses of ionizing radiation and risk of cardiovascular disease: a review of epidemiological studies. Rev. Epidemiol. Sante Publiq. 57, 347–359.
Michalowski, A., 1986. The pathogenesis of the late side-effects of radiotherapy. Clin. Radiol. 37, 203–207.
Michalski, J.M., Gay, H., Jackson, A., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in radiation-induced rectal injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S123–S129.
Михайлина, Т.М., Виноградова, М.Е., 1992. О формировании лучевой и инволюционной катаракты у человека при радиационном воздействии. Вестн. офтальм. 108, 40–44.
Mikryukova, L.D., Ostroumova, E.V., Ekgardt, V.F., et al., 2004. Incidence of visual disturbances among residents of the Techa riverside villages. 11th International Congress of the International Radiation Protection Association Abstract 1e14. Madrid, Spain, 23–28.
Mitchel, R.E.J., Hasu, M., Bugden, M., et al., 2011. Low-dose radiation exposure and atherosclerosis in ApoE_/_ mice. Radiat. Res. 175, 665–676.
Minamoto, A., Taniguchi, H., Yoshitani, N., et al., 2004. Cataract in atomic bomb survivors. Int. J. Radiat. Biol. 80, 339–345.
Minamoto, A., Neriishi, K., Nakashima, E., 2011. UV radiation may explain intercity difference for cataract in A-bomb survivors. J. Photochem. Photobiol. B. 103, 105–110.
Modan, B., Ron, E., Werner, A., 1977. Thyroid cancer following scalp irradiation. Radiology 123, 741–744.
Molineux, G., Testa, N.G., Hendry, J.H., et al., 1987. The radiation sensitivity of the haemopoietic microenvironment – effect of dose rate on ectopic ossicle formation. Radiother. Oncol. 10, 157–161.
Monti, P., Wysocki, J., Van der Meeren, A., et al., 2005. The contribution of radiation-induced injury to the gastrointestinal tract in the development of multi-organ dysfunction syndrome or failure. Br. J. Radiol. Suppl. 27, 89–94.
Moonen, L., Van der Voet, H., Horenblas, S., et al., 1997. A feasibility study of accelerated fractionation in radiotherapy of carcinoma of the urinary bladder. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 37, 537–542.
Morgan, G.W., Breit, S.N., 1995. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31, 361–369.
Morin Doody, M., Lonstein, J.E., Stovall, M., et al., 2000. Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. Spine 25, 2052–2063.
Morris, G.M., Hopewell, J.W., 1986. Changes in the cell kinetics of pig epidermis after repeated daily doses of X rays. Br. J. Radiol. Suppl. 19, 34–38.
Moulder, J.E., Fish, B.L., 1991. Influence of nephrotoxic drugs on the late renal toxicity associated with bone marrow transplant conditioning regimens. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 20, 333–337.
Moulder, J.E., Holcenberg, J.S., Kamen, B.A., et al., 1986. Renal irradiation and the pharmacology and toxicity of methotrexate and cisplatinum. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 12, 1415–1418.

Moulder, J.E., Fish, B.L., Cohen, E.P., 2004. Impact of angiotensin II type 2 receptor blockade on experimental radiation nephropathy. Radiat. Res. 161, 312–317.
Muggenburg, B.A., Wolff, R.K., Mauderly, J.L., et al., 1988. Cardiopulmonary function of dogs with plutonium-induced chronic lung injury. Radiat. Res. 115, 314–324.
Muirhead, C.R., O'Hagan, J.A., Haylock, R.G., et al., 2009. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. Br. J. Cancer 100, 206–212.
Муксинова, К.Н., Мушкачева, Г.С., 1990. Клеточные и молекулярные основы перестройки кроветворения при длительном радиационном воздействии. Энергоатомиздат, Москва, с. 161.
Muksinova, K., Kirillova, E.N., Zakharova, M.L., et al., 2006. A repository of bio-specimens from Mayak workers exposed to protracted radiation. Health Phys. 90, 263–265.
Mulhern, R.K., Kovnar, E., Langston, J., et al., 1992. Long-term survivors of leukemia treated in infancy: factors associated with neuropsychologic status. J. Clin. Oncol. 10, 1095–1102.
Mulhern, R.K., Merchant, T.E., Gajjar, A., et al., 2004. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. Lancet Oncol. 5, 399–408.
Mulrooney, D.A., Yeazel, M.W., Kawashima, T., et al., 2009. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. BMJ 339, b4606.
Murros, K.E., Toole, J.F., 1989. The effect of radiation on carotid arteries. A review article. Arch. Neurol. 46, 449–455.
Мурзина, Л.Д., Муксинова, К.Н., 1982. Динамика клеток в лимфоидных органах при длительном введении окиси трития в разных количествах. Радиобиология 22, 365–368.
Muzaffar, K., Collins, S.L., Labropoulos, N., et al., 2000. A prospective study of the effects of irradiation on the carotid artery. Laryngoscope 110, 1811–1814.
Myrehaug, S., Pintilie, M., Tsang, R., et al., 2008. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. Leuk. Lymphoma 49, 1486–1493.
Nagataki, S., Shibata, Y., Inoue, S., et al., 1994. Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki. JAMA 272, 364–370.
Nagayama, H., Misawa, K., Tanaka, H., et al., 2002. Transient hematopoietic stem cell rescue using umbilical cord blood for a lethally irradiated nuclear accident victim. Bone Marrow Transplant. 29, 197–204.
Nagler, A., Naparstek, E., Drakos, P., et al., 1996. The role of hematopoietic growth factors follo wing bone marrow transplantation in an acute radiation accident: a case report. In: MacVittie, T.J., Weiss, J.F., Browne, D. (Eds.), Advancement in the Treatment of Radiation Injuries. Pergamon, Tarrytown, NY, pp. 311–319.
Nakashima, E., Fujiwara, S., Funamoto, S., 2002. Effect of radiation dose on the height of atomic bomb survivors: a longitudinal study. Radiat. Res. 158, 346–351.
Nakashima, E., Neriishi, K., Minamoto, A., 2006. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000–2002: a threshold analysis. Health Phys. 90, 154–160.
Nance, M.A., Berry, S.A., 1992. Cockayne syndrome: review of 140 cases. Am. J. Med. Genet. 42, 68–84.
NCRP, 1989. Guidance on Radiation Received in Space Activities. Report No. 89. National Council on Radiation Protection and Mesurements, Bethesda, MD.
NCRP, 1993. Limitation of Exposure to Ionizing Radiation. Report No. 116. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
NCRP, 2000. Radiation Protection Guidance for Activities in Low-Earth Orbit. Report No. 132. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
Нефёдов, И.Ю., Палыга, Г.Ф., Нефёдова, И.Ю., 2000. Актуальные аспекты проблемы генетических последствий облучения млекопитающих. Радиационная биология. Радиоэкология 40, 358–372.

Neriishi, K., Nakashima, E., Delongchamp, R.R., 2001. Persistent subclinical inflammation among Abomb survivors. Int. J. Radiat. Biol. 77, 475–482.
Neriishi, K., Nakashima, E., Minamoto, A., et al., 2007. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. Radiat. Res. 168, 404–408.
Newcomb, C.H., Van Dyk, J., Hill, R.P., 1993. Evaluation of isoeffect formulae for predicting radiationinduced lung damage. Radiother. Oncol. 26, 51–63.
Newman, L.S., Mroz, M.M., Ruttenber, A.J., 2005. Lung fibrosis in plutonium workers. Radiat. Res. 164, 123–131.
Nieder, C., Schill, S., Kneschaurek, P., et al., 2007a. Comparison of three different mediastinal radiotherapy techniques in female patients: impact on heart sparing and dose to the breasts. Radiother. Oncol. 82, 301–307.
Nieder, C., Andratschke, N., Astner, S.T., 2007b. Experimental concepts for toxicity prevention and tissue restoration after central nervous system irradiation. Radiat. Oncol. 2, 23.
Nilsson, G., Holmberg, L., Garmo, H., et al., 2005. Increased incidence of stroke in women with breast cancer. Eur. J. Cancer 41, 423–429.
Nilsson, G., Holmberg, L., Garmo, H., et al., 2009. Radiation to supraclavicular and internal mammary lymph nodes in breast cancer increases the risk of stroke. Br. J. Cancer 100, 811–816.
Nishimura, R.D., Roumanas, E., Beumer, J., et al., 1998. Restoration of irradiated patients using osseointegrated implants: current perspectives. J. Prosthet. Dent. 79, 641–647.
Nordal, R.A., Wong, C.S., 2004. Intercellular adhesion molecule-1 and blood–spinal cord barrier disruption in central nervous system radiation injury. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 63, 474–483.
Nordal, R.A., Wong, C.S., 2005. Molecular targets in radiation-induced blood–brain barrier disruption. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 62, 279–287.
Novakova-Jiresova, A., Van Luijk, P., Van Goor, H., et al., 2005. Pulmonary radiation injury: identification of risk factors associated with regional hypersensitivity. Cancer Res. 65, 3568–3576.
Новоселова, Е.Г., Сафонова, М.В., 1994. Функциональная активность Т- и В-лимфоцитов селезенки крыс в условиях постоянного воздействия гамма-радиации с низкой мощностью дозы. Радиационная биология. Радиоэкология. 34, 407–413.
Ogilvy-Stuart, A.L., Clayton, P.E., Shalet, S.M., 1994. Cranial irradiation and early puberty. J. Clin. Endocrinol. Metab. 78, 1282–1286.
Окладникова, Н.Д., 2001. Хроническая лучевая болезнь человека, вызванная внешним или преимущественно внешним гамма-облучением. Издат, Москва, с. 253–274.
Окладникова, Н.Д., Гуськова А.К., 2001. Клиническая токсикология соединений плутония и америция. Радиационная медицина. 3, 328–369.
Okladnikova, N.D., Pesternikova, V.S., Sumina, M.V., et al., 1994. Occupational diseases from radiation exposure at the first nuclear plant in USSR. Sci. Total Environ. 142, 9–17.
Окладникова Н.Д., Кудрявцева Т.И., Беляева З.Д., 2002. Плутониевый пневмосклероз, итоги многолетнего медицинского наблюдения. Вопросы радиационной безопасности. 1, 42–49.
Окладникова, Н.Д., Сумина, М.В., Пестерникова, В.С. и др., 2007. Отдаленные последствия внешнего гамма-облучения по результатам наблюдения за персоналом первого в стране предприятия атомной промышленности. Клиническая медицина (Москва) 85, 21–26.
Okuno, T., 1994. Thermal effect of visible light and infra-red radiation (IR-A, IR-B and IR-C) on the eye: a study of infra-red cataract based on a model. Ann. Occup. Hyg. 38, 351–359.
Olive, M., Blanco, R., Rivera, R., et al., 1995. Cell death induced by gamma irradiation of developing skeletal muscle. J. Anat. 187, 127–132.
Oliver, L. N., Buttner, P. G., Hobson, H., et al., 2007. A meta-analysis of randomised controlled trials assessing drug-eluting stents and vascular brachytherapy in the treatment of coronary artery in-stent restenosis. Int. J. Cardiol. 126, 216–223.

Omran, A.R., Shore, R.E., Markoff, R.A., et al., 1978. Follow-up study of patients treated by X ray epilation for Tinea capitis: psychiatric and psychometric evaluation. Am. J. Public Health 68, 561–567.

Osborne, J.W., 1956. Prevention of intestinal radiation death by removal of the irradiated intestine. Radiat. Res. 4, 541–546.

Osborne, J.W., Prasad, K.N., Zimmerman, G.R., 1970. Changes in the rat intestine after X-irradiation of exteriorized short segments of ileum. Radiat. Res. 43, 131–142.

Otake, M., Schull, W.J., 1982. The relationship of gamma and neutron radiation to posterior lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. Radiat. Res. 92, 574–595.

Otsuka, M., Meistrich, M.L., 1992. Acceleration of late radiation damage of the kidney by unilateral nephrectomy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 22, 71–78.

Otsuka, M., Meistrich, M.L., 1990. Cell proliferation and abnormal nuclei induced by radiation in renal tubule epithelium as an early manifestation of late damage. Radiat. Res. 123, 285–291.

Overgaard, M., 1988. Spontaneous radiation-induced rib fractures in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. Acta Oncol. 27, 117–122.

Padgaonkar, V., Giblin, F.J., Reddy, V.N., 1989. Disulfide cross-linking of urea-insoluble proteins in rabbit lenses treated with hyperbaric oxygen. Exp. Eye Res. 49, 887–899.

Pakala, R., Leborgne, L., Cheneau, E., et al., 2003. Radiation-induced atherosclerotic plaque progression in a hypercholesterolemic rabbit: a prospective vulnerable plaque model? Cardiovasc Radiat. Med. 4, 146–151.

Pan, C.C., Kavanagh, B.D., Dawson, L.A., et al., 2010. Radiation associated liver injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S94–S100.

Pandey, R., Shankar, B.S., Sharma, D., et al., 2005. Low dose radiation induced immunomodulation: effect on macrophages and CD8+ T cells. Int. J. Radiat. Biol. 81, 801–812.

Pang, W., 2000. Role of muscle-derived cells in hematopoietic reconstitution of irradiated mice. Blood 95, 1106–1108.

Paris, F., Fuks, Z., Kang, A., et al., 2001. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. Science 293, 293–297.

Parker, R.G., 1972. Tolerance of mature bone and cartilage in clinical radiation therapy. Radiation effect and tolerance, normal tissue. In: Vaeth, J.M. (Ed.), Frontiers of Radiation Therapy and Oncology. Kager, Basel and University Park Press, Baltimore, pp. 312–331.

Parkins, C.S., Fowler, J.F., 1986. The linear quadratic fit for lung function after irradiation with X-rays at smaller doses per fraction than 2 Gy. Br. J. Cancer Suppl. 7, 320–323.

Parkins, C.S., Whitsed, C.A., Fowler, J. F., 1988. Repair kinetics in mouse lung after multiple X-ray fractions per day. Int. J. Radiat. Biol. 54, 429–443.

Parsons, C.L., Boychuk, D., Jones, S., et al., 1990. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. J. Urol. 143, 139–142.

Paszat, L.F., Mackillop, W.J., Groome, P.A., et al., 1998. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the Surveillance, Epidemiology, and End-Results Cancer Registries. J. Clin. Oncol. 16, 2625–2631.

Pateder, D.B., Eliseev, R.A., O'Keefe, R.J., et al., 2001. The role of autocrine growth factors in radiation damage to the epiphyseal growth plate. Radiat. Res. 155, 847–857.

Paterson, R., 1948. The Treatment of Malignant Disease by Radium and X Rays. Edward Arnold, London.

Pecaut, M.J., Nelson, G.A., Gridley, D.S., 2001. Dose and dose rate effects of whole-body gammairradiation. I. Lymphocytes and lymphoid organs. In Vivo 15, 195–208.

Peeters, S.T., Hoogeman, M.S., Heemsbergen, W.D., et al., 2005. Volume and hormonal effects for acute side effects of rectum and bladder during conformal radiotherapy for prostate cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 63, 1142–1152.

Пестерникова, В.С., Окладникова, Н.Д., 2003. Оценка показателей морфологического состава периферической крови у больных хронической лучевой болезнью за 40 лет наблюдения. Вопросы радиационной безопасности 3, 60–66.

Пестерникова, В.С., Окладникова Н.Д., 2004. Оценка костномозгового кроветворения у больных хронической лучевой болезнью через 40 лет наблюдения. Вопросы радиационной безопасности 4, 41–45.

Peter, R.U., 1996. The cutaneous radiation syndrome. In: MacVittie, T.J., Weiss, J.F., Browne, D. (Eds.), Advances in the Treatment of Radiation Injuries. Pergamon, New York, pp. 237–241.

Peters, L.J., Ang, K.K., Thames Jr., H.D., 1988. Accelerated fractionation in the radiation treatment of head and neck cancer. A critical comparison of different strategies. Acta Oncol. 27, 185–194.

Phillips, T.L., Margolis, L., 1972. Radiation pathology and the clinical response of lung and esophagus. Front. Radiat. Ther. Oncol. 6, 254–273.

Picker, L.J., Butcher, E.C., 1992. Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing. Ann. Rev. Immunol. 10, 561–591.

Pieters, R.S., Niemierko, A., Fullerton, B.C., et al., 2006. Cauda equina tolerance to high-dose fractionated irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 64, 251–257.

Pirie, A., Flanders, P.H., 1957. Effect of X-rays on partially shielded lens of the rabbit. AMA Arch. Ophthalmol. 57, 849–854.

Pitts, D.G., Cullen, A.P., 1991. Determination of infrared radiation levels for acute ocular cataractogenesis. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 4, 285–287.

Pop, L.A., Van der Plas, M., Ruifrok, A.C., et al., 1998. Tolerance of rat spinal cord to continuous interstitial irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 40, 681–689.

Post, J.G., te Poele, J.A., Oussoren, Y., et al., 1995. The influence of intravesical photodynamic therapy on subsequent bladder irradiation tolerance. Radiother. Oncol. 37, 124–130.

Potten, C.S., 1985. The cellular basis of skin injury after cytotoxic insult. Br. J. Cancer (Suppl. 7), 47–58.

Potten, C.S., 1995. Structure, function and proliferative organisation of mammalian gut. In: Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), Radiation and Gut. Elsevier, Amsterdam, pp. 1–31.

Potten, C. S., 2004. Radiation, the ideal cytotoxic agent for studying the cell biology of tissues such as the small intestine. Radiat. Res. 161, 123–136.

Potten, C.S., Hendry, J.H. (Eds.), 1995. Radiation and Gut. Elsevier, Amsterdam.

Potten, C.S., Taylor, Y., Hendry, J.H., 1988. The doubling time of regenerating clonogenic cells in the crypts of the irradiated mouse small intestine. Int. J. Radiat. Biol. 54, 1041–1051.

Powers, B.E., Thames, H.D., Gillette, S.M., et al., 1998. Volume effects in the irradiated canine spinal cord: do they exist when the probability of injury is low? Radiother. Oncol. 46, 297–306.

Prato, F.S., Kurdyak, R., Saibil, E.A., et al., 1977. Regional and total lung function in patients following pulmonary irradiation. Invest. Radiol. 12, 224–237.

Preston, D.L., Ron, E., Yonehara, S., et al., 2002. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. J. Natl. Cancer Inst. 94, 1555–1563.

Preston, D.L., Shimizu, Y., Pierce, D.A., et al., 2003. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. Radiat. Res. 160, 381–407.

Puntenney, I., Schoch, D., 1953. Studies on the mechanism of lens injury in radiation cataract. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 51, 285–300.

Quastler, H., Lanzl, E.F., Keller, M.E., et al., 1951. Acute intestinal radiation death. Studies on roentgen death in mice, III. Am. J. Physiol. 164, 546–556.

Rabbani, Z.N., Anscher, M.S., Zhang, X., et al., 2003. Soluble TGFbeta type II receptor gene therapy ameliorates acute radiation-induced pulmonary injury in rats. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 57, 563–572.

Rabinowe, S.N., Soiffer, R.J., Tarbell, N.J., et al., 1991. Hemolytic-uremic syndrome following bone marrow transplantation in adults for hematologic malignancies. Blood 77, 1837–1844.

Radnot, M., 1969. Effects of irradiation of the eye lens. Atom. Energy Rev. 7, 129–166.
Rafael-Hurtado, M., Alanis, A., Raul-Alvarez, T., et al., 1996. Recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor for the treatment of bone marrow aplasia in accidentally irradiated (60Co) patients: report of three new cases. In: MacVittie, T.J., Weiss, T.F., Browne, D. (Eds.), Advances in the Treatment of Radiation Injuries: Advances in the Biosciences, Vol. 94. Pergamon, Tarrytown, NY, pp. 295–301.
Raju, U., Gumin, G.J., Tofilon, P.J., 2000. Radiation-induced transcription factor activation in the rat cerebral cortex. Int. J. Radiat. Biol. 76, 1045–1053.
Rancati, T., Schwarz, M., Allen, A.M., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the larynx and pharynx. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S64–S69.
Rao, S.D., Frame, B., Miller, M.J., et al., 1980. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation. Arch. Intern. Med. 140, 205–207.
Rastegar, N., Eckart, P., Mertz, M., 2002. Radiation-induced cataract in astronauts and cosmonauts. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 240, 543–547.
Rebora, A., Crovato, F., 1987. PIBI(D) S syndrome – trichothiodystrophy with xeroderma pigmentosum (group D) mutation. J. Am. Acad. Dermatol. 16, 940–947.
Rees, G.S., Daniel, C.P., Morris, S.D., et al., 2004. Occupational exposure to ionizing radiation has no effect on T- and B-cell total counts or percentages of helper, cytotoxic and activated Tcell subsets in the peripheral circulation of male radiation workers. Int. J. Radiat. Biol. 80, 493–498.
Regimbeau, J.-M., Panis, Y., Gouzi, J.-L., et al., 2001. Operative and long term results after surgery for chronic radiation enteritis. Am. J. Surg. 182, 237–242.
Reilly, J.J., Ventham, J.C., Newell, J., et al., 2000. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 24, 1537–1541.
Rink, H., 1985. Aging of lens epithelial cells and their possible effect on lens opacity (senile cataract). Z. Gerontol. 18, 164–169.
Robbins, M.E., Bonsib, S.M., 1995. Radiation nephropathy: a review. Scan. Microsc. 9, 535–560.
Robbins, M.E., Campling, D., Rezvani, M., et al., 1989. Radiation nephropathy in mature pigs following the irradiation of both kidneys. Int. J. Radiat. Biol. 56, 83–98.
Robbins, M.E., Bywaters, T., Rezvani, M., et al., 1991. Residual radiation-induced damage to the kidney of the pig as assayed by retreatment. Int. J. Radiat. Biol. 60, 917–928.
Robbins, M.E., Jaenke, R.S., Bywaters, T., et al., 1993. Sequential evaluation of radiation-induced glomerular ultrastructural changes in the pig kidney. Radiat. Res. 135, 351–364.
Robbins, M.E., Soranson, J.A., Wilson, G.D., et al., 1994. Radiation-induced changes in the kinetics of glomerular and tubular cells in the pig kidney. Radiat. Res. 138, 107–113.
Robinson, I.C., Fairhall, K.M., Hendry, J.H., et al., 2001. Differential radiosensitivity of hypothalamo–pituitary function in the young adult rat. J. Endocrinol. 169, 519–526.
Robman, L., Taylor, H., 2005. External factors in the development of cataract. Eye (Lond.) 19, 1074–1082.
Rola, R., Raber, J., Rizk, A., et al., 2004. Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice. Exp. Neurol. 188, 316–330.
Romanenko, A., Morimura, K., Wei, M., et al., 2002. DNA damage repair in bladder urothelium after the Chernobyl accident in Ukraine. J. Urol. 168, 973–977.
Ron, E., Modan, B., Floro, S., et al., 1982. Mental function following scalp irradiation during childhood. Am. J. Epidemiol. 116, 149–160.
Ron, E., Modan, B., Boice Jr., J.D., et al., 1988. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. N. Engl. J. Med. 319, 1033–1039.
Ron, E., Modan, B., Preston, D., et al., 1989. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. Radiat. Res. 120, 516–531.
Ron, E., Modan, B., Preston, D., et al., 1991. Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck. Radiat. Res. 125, 318–325.

Rothstein, H., Worgul, B.V., Medvedovsky, C., et al., 1982. G0/G1 arrest of cell proliferation in the ocular lens prevents development of radiation cataract. Ophthalm. Res. 14, 215–220.
Rotolo, J.A., Maj, J.G., Feldman, R., et al., 2008. Bax and Bak do not exhibit functional redundancy in mediating radiation-induced endothelial apoptosis in the intestinal mucosa. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 70, 804–815.
Rowley, M.J., Leach, D.R., Warner, G.A., et al., 1974. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. Radiat. Res. 59, 665–678.
Rube, C.E., Uthe, D., Schmid, K.W., et al., 2000. Dose-dependent induction of transforming growth factor beta (TGF-beta) in the lung tissue of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 47, 1033–1042.
Rube, C.E., Wilfert, F., Palm, J., et al., 2004. Irradiation induces a biphasic expression of proinflammatory cytokines in the lung. Strahlenther. Onkol. 180, 442–448.
Rubin, P., Casarett, G.W., 1972. A direction for clinical radiation pathology: the tolerance dose. In: Vaeth, J.M. (Ed.), Frontiers of Radiation Therapy and Oncology. Karger, Basel, pp. 1–16.
Rubin, P., Shapiro, D.L., Finklestein, J.N., et al., 1980. The early release of surfactant following lung irradiation of alveolar type II cells. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6, 75–77.
Rubin, P., Finkelstein, J., Shapiro, D., 1992. Molecular biology mechanisms in the radiation induction of pulmonary injury syndromes: interrelationship between the alveolar macrophage and the septal fibroblast. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 24, 93–101.
Rubin, P., Gash, D.M., Hansen, J.T., et al., 1994. Disruption of the blood–brain barrier as the primary effect of CNS irradiat ion. Radiother. Oncol. 31, 51–60.
Rutqvist, L.E., Lax, I., Fornander, T., et al., 1992. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 22, 887–896.
Sabourin, L.A., Rudnicki, M.A., 2000. The molecular regulation of myogenesis. Clin. Genet. 57, 16–25.
Safwat, A., 2000. The immunobiology of low-dose total-body irradiation: more questions than answers. Radiat. Res. 153, 599–604.
Sanguineti, G., Agostinelli, S., Foppiano, F., et al., 2002. Adjuvant androgen deprivation impacts late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate carcinoma. Br. J. Cancer 86, 1843–1847.
Santoni, R., Liebsch, N., Finkelstein, D.M., et al., 1998. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 41, 59–68.
Sarafoglou, K., Boulad, F., Gillio, A., et al., 1997. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. J. Pediatr. 130, 210–216.
Sasaki, H., Wong, F.L., Yamada, M., et al., 2002. The effects of aging and radiation exposure on blood pressure levels of atomic bomb survivors. J. Clin. Epidemiol. 55, 974–981.
Scadden, D.T., 2006. The stem-cell niche as an entity of action. Nature 441, 1075–1079.
Schein, O.D., West, S., Muñoz, B., et al., 1994. Cortical lenticular opacification: distribution and location in a longitudinal study. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 35, 363–366.
Schenken, L.L., Hagemann, R.F., 1975. Time/dose relationships in experimental radiation cataractogenesis. Radiology 117, 193–198.
Schlattl, H., Zankl, M., Hausleiter, J., et al., 2007. Local organ dose conversion coefficients for angiographic examinations of coronary arteries. Phys. Med. Biol. 52, 4393–4408.
Schmiegelow, M., Lassen, S., Poulsen, H.S., et al., 2000. Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 53, 191–197.
Schmitt, G., Zamboglou, N., 1990. Radiation effects on bone and cartilage. Adv. Radiat. Biol. 14, 157– 176.

Schneider, A.B., Ron, E., Lubin, J., et al., 1993. Dose–response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. J. Clin. Endocrinol. Metab. 77, 362–369.
Schneider, A.B., Gierlowski, T.C., Shore-Freedman, E., et al., 1995. Dose–response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 254–257.
Schneider, H.J., Rovere, S., Corneli, G., et al., 2006. Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors. Eur. J. Endocrinol. 155, 559–566.
Schuller, B.W., Binns, P.J., Riley, K.J., et al., 2006. Selective irradiation of the vascular endothelium has no effect on the survival of murine intestinal crypt stem cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 3787– 3792.
Schuller, B.W., Rogers, A.B., Cormier, K. S., et al., 2007. No significant endothelial apoptosis in the radiation-induced gastrointestinal syndrome. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 68, 205–210.
Schultheiss, T.E., 2008. The radiation dose–response of the human spinal cord. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 71, 1455–1459.
Schultheiss, T.E., Stephens, L.C., Ang, K.K., et al., 1994. Volume effects in rhesus monkey spinal cord. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 29, 67–72.
Schultheiss, T.E., Kun, L.E., Ang, K.K., et al., 1995. Radiation response of the central nervous system. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31, 1093–1112.
Schultz, E., McCormick, K.M., 1994. Skeletal muscle satellite cells. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 123, 213–257.
Schultz-Hector, S., 1992. Radiation-induced heart disease: review of experimental data on dose response and pathogenesis. Int. J. Radiat. Biol. 61, 149–160.
Schultz-Hector, S., Trott, K.R., 2007. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 67, 10–18.
Schultze, B., Korr, H., 1981. Cell kinetic studies of different cell types in the developing and adult brain of the rat and the mouse: a review. Cell Tissue Kinet. 14, 309–325.
Schwarz, B. A., Bhandoola, A., 2006. Trafficking from the bone marrow to the thymus: a prerequisite for thymopoiesis. Immunol. Rev. 209, 47–57.
Scott, A.S., Parr, L.A., Johnstone, P.A., 2009. Risk of cerebrovascular events after neck and supraclavicular radiotherapy: a systematic review. Radiother. Oncol. 90, 163–165.
Seddon, B., Cook, A., Gothard, L., et al., 2002. Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. Radiother. Oncol. 64, 53–63.
Seed, T.M., Kaspar, L.V., 1992. Acquired radioresistance of hematopoietic progenitors (granulocyte/monocyte colony-forming units) during chronic radiation leukemogenesis. Cancer Res. 52, 1469–1476.
Seed, T.M., Cullen, S.M., Kaspar, L.V., et al., 1980. Hemopathologic consequences of protracted gamma irradiation: alterations in granulocyte reserves and granutocyte mobilization. Blood 56, 42–51.
Seed, T.M., Chubb, G.T., Tolle, D.V., et al., 1982. The ultrastructure of radiation-induced endosteal myelofibrosis in the dog. Scan. Electron Microsc. (Pt 1), 377–391.
Seed, T.M., Fritz, T.E., Tolle, D.V., et al., 2002. Hematopoietic responses under protracted exposures to low daily dose gamma irradiation. Adv. Space Res. 30, 945–955.
Семенков, В.Ф., Когновицкая, А.И., Артемьева, О.В. и др., 1997. Влияние малых доз облучения на иммунологическую реактивность. Бюллетень Эксп. Биол. и Мед. 124, 556–558.
Senkus-Konefka, E., Jassem, J., 2007. Cardiovascular effects of breast cancer radiotherapy. Cancer Treat. Rev. 33, 578–593.
Seppenwoolde, Y., Lebesque, J.V., de Jaeger, K., et al., 2003. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. Normal tissue complication probability. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 55, 724–735.

Сергиевич, Л.А., Карнаухова, Н.А., 2002. Изменения функциональной активности синтетического аппарата тимоцитов крыс под действием острого и хронического гамма-излучения. Радиационная биология. Радиоэкология. 42, 48–53.
Shalet, S.M., Tsatsoulis, A., Whitehead, E., et al., 1989. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. J. Endocrinol. 120, 161–165.
Sharplin, J., Franko, A.J., 1989. A quantitative histological study of strain-dependent differences in the effects of irradiation on mouse lung during the intermediate and late phases. Radiat. Res. 119, 15–31.
Sheperd, B.E., Guttorp, P., Lansdorp, P.M., et al., 2004. Estimating human hematopoietic stem cell kinetics using granulocyte telomere lengths. Exp. Hematol. 32, 1040–1050.
Shi, L., Adams, M.M., Long, A., et al., 2006. Spatial learning and memory deficits after whole-brain irradiation are associated with changes in NMDA receptor subunits in the hippocampus. Radiat. Res. 166, 892–899.
Shi, L., Molina, D.P., Robbins, M.E., et al., 2008. Hippocampal neuron number is unchanged 1 year after fractionated whole-brain irradiation at middle age. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 71,526–532.
Shichi, H., 2004. Cataract formation and prevention. Exp. Opin. Investig. Drugs 13, 691–701.
Shimizu, Y., Kato, H., Schull, W.J., Hoel, D.G., 1992. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950–1985. Part 3. Non-cancer mortality based on revised doses (DS86). Radiat. Res. 130, 249–266.
Shimizu, Y., Pierce, D.A., Preston, D.L., et al., 1999. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part II. Noncancer mortality: 1950–1990. Radiat. Res. 152, 374–389.
Shimizu, Y., Kodama, K., Nishi, N., et al., 2010. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. BMJ 340, b5349.
Shore, R.E., Albert, R.E., Pasternack, B.S., 1976. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis; resurvey of post-treatment illness and mortality experience. Arch. Environ. Health 31, 21–28.
Shore, R.E., Worgul, B.V., 1999. Overview of the epidemiology of radiation cataracts. In: Junk, A.J., Kundiev, Y., Vitte, P., Worgul, B.V. (Eds.), Ocular Radiation Risk Assessment in Populations Exposed to Environmental Radiation Contamination. Kluwer, The Hague, pp. 183–189.
Shore, R.E., Moseson, M., Harley, N., et al., 2003. Tumors and other diseases following childhood X-ray treatment for ringworm of the scalp (Tinea capitis). Health Phys. 85, 404–408.
Шведов, В.Л., Аклеев, А.В., 2001. Радиобиология стронция-90. Пегас, Челябинск.
Silvain, C., Besson, I., Ingrand, P., et al., 1992. Long-term outcome of severe radiation enteritis treated by total parenteral nutrition. Dig. Dis. Sci. 37, 1065–1071.
Sindermann, J.R., Verin, V., Hopewell, J.W., et al., 2004. Biological aspects of radiation and drug-eluting stents for the prevention of restenosis. Cardiovasc. Res. 63, 22–30.
Sklar, C.A., 2001. Endocrine complications of the successful treatment of neoplastic diseases in childhood. Growth Genet. Horm. 17, 37–42.
Sklar, C.A., 2002. Childhood brain tumors. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 15 (Suppl. 2), 669–673.
Sklar, C.A., Mertens, A.C., Walter, A., et al., 2000. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. Med. Pediatr. Oncol. 35, 91–95.
Skwarchuk, M.W., Travis, E.L., 1998. Volume effects and epithelial regeneration in irradiated mouse colorectum. Radiat. Res. 149, 1–10.
Смирнов, Д.Г., Кириллова, Е.Н., Муксинова, К.Н., 1990. Ранние изменения гуморального иммунитета при длительном действии окиси трития с разной мощностью дозы. Радиобиология 30, 129–133.
Smith, P.G., Doll, R., 1981. Mortality from cancer and all causes among British radiologists. Br. J. Radiol. 54, 187–194.

Sonis, A.L., Tarbell, N., Valachovic, R.W., et al., 1990. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. Cancer 66, 2645–2652.

Sonis, S.T., Elting, L.S., Keefe, D., et al., 2004. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. Cancer 100, 1995–2025.

Spector, A., 1984. The search for a solution to senile cataracts. Proctor lecture. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 25, 130–146.

Spector, A., 1995. Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. FASEB J. 9, 1173–1182.

Spector, A., Kleiman, N.J., 1992. Lens epithelial cell DNA – effect of oxidative stress, disease and aging. In: Lutgen-Dricol, E. (Ed.), Basic Aspects of Glaucoma Research III, Erlangen-Symposium. Schattauer Verlag, Stuttgart, pp. 119–124.

Spector, A., Kleiman, N. J., Huang, R. R., et al., 1989. Repair of $H_2O_2$-induced DNA damage in bovine lens epithelial cell cultures. Exp. Eye Res. 49, 685–698.

Spector, A., Wang, G.M., Wang, R.R., 1993. The prevention of cataract caused by oxidative stress in cultured rat lenses. II. Early effects of photochemical stress and recovery. Exp. Eye Res. 57, 659–667.

Spector, A., Wang, G.M., Wang, R.R., et al., 1995. A brief photochemically induced oxidative insult causes irreversible lens damage and cataract. II. Mechanism of action. Exp. Eye Res. 60, 483–493.

Spector, A., Kuszak, J.R., Ma, W., et al., 1998. The effect of photochemical stress upon the lenses of normal and glutathione peroxidase-1 knockout mice. Exp. Eye Res. 67, 457–471.

Speiser, B., Rubin, P., Casarett, G., 1973. Aspermia following lower truncal irradiation in Hodgkin's disease. Cancer 32, 692–698.

Stark, W.J., Sommer, A., Smith, R.E., 1989. Changing trends in intraocular lens implantation. Arch. Ophthalmol. 107, 1441–1444.

Steinherz, L. J., 1997. Anthracycline-induced cardiotoxicity. Ann. Intern. Med. 126, 827–828.

Steinman, L., 2007. A brief history of T(H) 17, the first major revision in the T(H) 1/T(H) 2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. Nat. Med. 13, 139–145.

Stevens, G., Joiner, M., Joiner, B., et al., 1991. Early detection of damage following bilateral renal irradiation in the mouse. Radiother. Oncol. 20, 124–131.

Stewart, A., 1997. A-bomb data: detection of bias in the life span study cohort. Environ. Health Perspect. 105 (Suppl. 6), 1519–1521.

Stewart, F.A., 1985. The proliferative and functional response of mouse bladder to treatment with radiation and cyclophosphamide. Radiother. Oncol. 4, 353–362.

Stewart, F.A., 1986. Mechanism of bladder damage and repair after treatment with radiation and cytostatic drugs. Br. J. Cancer Suppl. 7, 280–291.

Stewart, F.A., Oussoren, Y., 1990. Re-irradiation of mouse kidneys: a comparison of re-treatment tolerance after single and fractionated partial tolerance doses. Int. J. Radiat. Biol. 58, 531–544.

Stewart, F.A., Williams, M.V., 1991. The urinary tract. In: Scherer, E., Streffer, C., Trott, K.-R. (Eds.), Medical Radiology. Radiopathology of Organs and Tissues. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp. 405–431.

Stewart, F.A., Michael, B.D., Denekamp, J., 1978. Late radiation damage in the mouse bladder as measured by increased urination frequency. Radiat. Res. 75, 649–659.

Stewart, F.A., Denekamp, J., Hirst, D.G., 1980. Proliferation kinetics of the mouse bladder after irradiation. Cell Tissue Kinet. 13, 75–89.

Stewart, F.A., Randhawa, V.S., Michael, B.D., et al., 1981. Repair during fractionated irradiation of the mouse bladder. Br. J. Radiol. 54, 799–804.

Stewart, F.A., Randhawa, V.S., Michael, B.D., 1984. Multifraction irradiation of mouse bladders. Radiother. Oncol. 2, 131–140.

Stewart, F.A., Luts, A., Begg, A.C., 1987a. Tolerance of previously irradiated mouse kidneys to cis diamminedichloroplatinum(II). Cancer Res. 47, 1016–1021.
Stewart, F.A., Oussoren, Y., Luts, A., et al., 1987b. Repair of sublethal radiation injury after multiple small doses in mouse kidney: an estimate of flexure dose. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 13, 765–772.
Stewart, F.A., Lebesque, J.V., Hart, A.A., 1988. Progressive development of radiation damage in mouse kidneys and the consequences for reirradiation tolerance. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 53, 405–415.
Stewart, F.A., Luts, A., Lebesque, J.V., 1989. The lack of long-term recovery and reirradiation tolerance in the mouse kidney. Int. J. Radiat. Biol. 56, 449–462.
Stewart, F.A., Oussoren, Y., Van Tinteren, H., et al., 1994. Loss of reirradiation tolerance in the kidney with increasing time after single or fractionated partial tolerance doses. Int. J. Radiat. Biol. 66, 169–179.
Stewart, J.R., Fajardo, L.F., Gillette, S.M., et al., 1995. Radiation injury to the heart. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31, 1205–1211.
Stewart, F.A., Te Poele, J.A., Van der Wal, A.F., et al., 2001. Radiation nephropathy – the link between functional damage and vascular mediated inflammatory and thrombotic changes. Acta Oncol. 40, 952–957.
Stewart, F. A., Heeneman, S., Te Poele, J., et al., 2006. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE-/- mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. Am. J. Pathol. 168, 649–658.
Stinson, S.F., DeLaney, T.F., Greenberg, J., et al., 1991. Acute and long-term effects on limb function of combined modality limb sparing therapy for extremity soft tissue sarcoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 21, 1493–1499.
Swerdlow, A.J., Higgins, C.D., Smith, P., et al., 2007. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. J. Natl. Cancer Inst. 99, 206–214.
Tarbell, N.J., Guinan, E.C., Niemeyer, C., et al., 1988. Late onset of renal dysfunction in survivors of bone marrow transplantation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 15, 99–104.
Taylor, C.W., Nisbet, A., McGale, P., et al., 2007. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s–1990s. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 69, 1484–1495.
Taylor, H.R., West, S.K., Rosenthal, F. S., et al., 1988. Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. N. Engl. J. Med. 319, 1429–1433.
Tefft, M., 1972. Radiation effect on growing bone and cartilage. In: Vaeth, J. M. (Ed.), Radiation Effects and Tolerance, Normal Tissue, vol. 6. Front. Radiation Ther. Onc., S. Karger AG, Basel, Switzerland, pp. 289–311.
Tefft, M., Mitus, A., Das, L., et al., 1970. Irradiation of the liver in children: review of experience in the acute and chronic phases, and in the intact normal and partially resected. Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med. 108, 365–385.
Terry, N.H., Travis, E.L., 1989. The influence of bone marrow depletion on intestinal radiation damage. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 17, 569–573.
Terry, N.H., Tucker, S.L., Travis, E.L., 1988. Residual radiation damage in murine lung assessed by pneumonitis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14, 929–938.
Thames, H.D., Withers, H.R., 1980. Test of equal effect per fraction and estimation of initial clonogen number in microcolony assays of survival after fractionated irradiation. Br. J. Radiol. 53, 1071–1077.
Thames, H.D., Ang, K.K., Stewart, F. A., et al., 1988. Does incomplete repair explain the apparent failure of the basic LQ model to predict spinal cord and kidney responses to low doses per fraction? Int. J. Radiat. Biol. 54, 13–19.
Thomas, M.R., 2005. Brachytherapy: here today, gone tomorrow? Heart 91 (Suppl. 3), 32–34.

Thompson, P.L., Mackay, I.R., Robson, G.S., et al., 1971. Late radiation nephritis after gastric X irradiation for peptic ulcer. Q.J. Med. 40, 145–157.
Thomson, A.B., Critchley, H.O., Kelnar, C.J., et al., 2002. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 16, 311–334.
Thylefors, B., 1999. Avoidable blindness. Bull. World Health Organ. 77, 453.
Thylefors, B., Negrel, A.D., Pararajasegaram, R., et al., 1995. Global data on blindness. Bull. World Health Organ. 73, 115–121.
Tibbs, M. K., 1997. Wound healing following radiation therapy: a review. Radiother. Oncol. 42, 99–106.
Tofilon, P. J., Fike, J. R., 2000. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. Radiat. Res. 153, 357–370.
Toogood, A.A., 2004. Endocrine consequences of brain irradiation. Growth Horm. IGF Res. 14 (Suppl. A), S118–S124.
Travis, E.L., 1980. The sequence of histological changes in mouse lungs after single doses of X-rays. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6, 345–347.
Travis, E.L., Down, J.D., 1981. Repair in mouse lung after split doses of X rays. Radiat. Res. 87, 166–174.
Travis, E.L., Tucker, S.L., 1986. The relationship between functional assays of radiation response in the lung and target cell depletion. Br. J. Cancer Suppl. 7, 304–319.
Travis, E.L., Followill, D., 1991. The characterization of two types of late effects in irradiated mouse colon. In: Chapman, J.D., Dewey, W.C., Whitemore, G.F. (Eds.), Radiation Research. A Twentieth-Century Perspective. Academic Press, San Diego, CA.
Travis, E.L., Vojnovic, B., Davies, E.E., et al., 1979. A plethysmographic method for measuring function in locally irradiated mouse lung. Br. J. Radiol. 52, 67–74.
Travis, E.L., Thames, H.D., Watkins, T.L., et al., 1987. The kinetics of repair in mouse lung after fractionated irradiation. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 52, 903–919.
Travis, E.L., Liao, Z.X., Tucker, S.L., 1997. Spatial heterogeneity of the volume effect for radiation pneumonitis in mouse lung. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 38, 1045–1054.
Tribble, D.L., Barcellos-Hoff, M.H., Chu, B.M., et al., 1999. Ionizing radiation accelerates aortic lesion formation in fat-fed mice via SOD-inhibitable processes. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 19, 1387–1392.
Tronko, M.D., Brenner, A.V., Olijnyk, V.A., et al., 2006. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998–2000). J. Clin. Endocrinol. Metab. 91, 4344–4351.
Tukenova, M., Guibout, C., Oberlin, O., et al., 2010. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. J. Clin. Oncol. 28, 1308–1315.
Turesson, I., Notter, G., 1984. The influence of fraction size in radiotherapy on the late normal tissue reaction. I: Comparison of the effects of daily and once-a-week fractionation on human skin. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 10, 593–598.
Turesson, I., Notter, G., 1986. Dose-response and dose-latency relationships for human skin after various fractionation schedules. Br. J. Cancer. Suppl. 7, 67–72.
Tuschl, H., Kovac, R., Wottawa, A., 1990. T-lymphocyte subsets in occupationally exposed persons. Int. J. Radiat. Biol. 58, 651–659.
Ubeda, C., Vañó, E., Gonzalez, L., et al., 2010. Scatter and staff dose levels in paediatric interventional cardiology: a multicentre study. Radiat. Prot. Dosim. 140, 67–74.
UNSCEAR, 1982. Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects. Report to the General Assembly, with Annexes. United Nations, New York.
UNSCEAR, 1988a. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with Annexes. United Nations, New York.

UNSCEAR, 1988b. Annex G: Early Effects in Man of High Doses of Radiation. Table 19. Report to the General Assembly. United Nations, New York, p. 608.

UNSCEAR, 2000. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Annex E. Occupational Radiation Exposures. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. United Nations, New York.

UNSCEAR, 2006. Effects of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Vols I and II: Scientific Annexes B and D. United Nations, New York.

Van den Aardweg, G.J., Hopewell, J.W., Simmonds, R.H., 1988. Repair and recovery in the epithelial and vascular connective tissues of pig skin after irradiation. Radiother. Oncol. 11, 73–82.

Van den Aardweg, G.J., Hopewell, J.W., Whitehouse, E.M., 1995. The radiation response of the cervical spinal cord of the pig: effects of changing the irradiated volume. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 31, 51–55.

Van den Belt-Dusebout, A.W., Nuver, J., de Wit, R., et al., 2006. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. J. Clin. Oncol. 24, 467–475.

Van den Belt-Dusebout, A.W., de Wit, R., Gietema, J.A., et al., 2007. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. J. Clin. Oncol. 25, 4370–4378.

Van der Kogel, A.J., 1986. Radiation-induced damage in the central nervous system: an interpretation of target cell responses. Br. J. Cancer Suppl. 7, 207–217.

Van der Kogel, A.J., Sissingh, H.A., Zoetelief, J., 1982. Effect of X rays and neutrons on repair and regeneration in the rat spinal cord. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8, 2095–2097.

Van der Maazen, R.W., Verhagen, I., Kleiboer, B.J., et al., 1992. Repopulation of O-2A progenitor cells after irradiation of the adult rat optic nerve analyzed by an in vitro clonogenic assay. Radiat. Res. 132, 82–86.

Van Dyk, J., Keane, T.J., 1989. Determination of parameters for the linear-quadratic model for radiationinduced lung damage. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 17, 695.

Van Dyk, J., Keane, T.J., Kan, S., et al., 1981. Radiation pneumonitis following large single dose irradiation: a re-evaluation based on absolute dose to lung. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 7, 461–467.

Van Heyningen, R., 1975. What happens to the human lens in cataract. Sci. Am. 233, 70–81.

Van Kleef, E.M., Zurcher, C., Oussoren, Y.G., et al., 2000. Long-term effects of total-body irradiation on the kidney of rhesus monkeys. Int. J. Radiat. Biol. 76, 641–648.

Van Luijk, P., Novakova-Jiresova, A., Faber, H., et al., 2005. Radiation damage to the heart enhances early radiation-induced lung function loss. Cancer Res. 65, 6509–6511.

Van Rongen, E., Kuijpers, W.C., Madhuizen, H.T., 1990a. Fractionation effects and repair kinetics in rat kidney. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 18, 1093–1106.

Van Rongen, E., Madhuizen, H.T., Tan, C.H., et al., 1990b. Early and late effects of fractionated irradiation and the kinetics of repair in rat lung. Radiother. Oncol. 17, 323–337.

Van Rongen, E., Thames Jr., H.D., Travis, E.L., 1993. Recovery from radiation damage in mouse lung: interpretation in terms of two rates of repair. Radiat. Res. 133, 225–233.

Van Rongen, E., Kuijpers, W.C., Baten-Wittwer, A., 1994. The influence of platinum drugs on the radiation response of rat kidneys. Radiother. Oncol. 31, 138–150.

Vañó, E., Gonzalez, L., Beneytez, F., et al., 1998. Lens injuries induced by occupational exposure in nonoptimized interventional radiology laboratories. Br. J. Radiol. 71, 728–733.

Vañó, E., Gonzalez, L., Fernandez, J.M., et al., 2006. Occupational radiation doses in interventional cardiology: a 15-year follow-up. Br. J. Radiol. 79, 383–388.

Vañó, E., Gonzalez, L., Fernandez, J.M., et al., 2008. Eye lens exposure to radiation in interventional suites: caution is warranted. Radiology 248, 945–953.

Vañó, E., Kleiman, N.J., Duran, A., et al., 2010. Radiation cataract risk in interventional cardiology personnel. Radiat. Res. 174, 490–495.

Varma, R., Torres, M., 2004. Prevalence of lens opacities in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology 111, 1449–1456.
Vegesna, V., Withers, H.R., Taylor, J. M., 1989. Repair kinetics of mouse lung. Radiother. Oncol. 15, 115–123.
Veinot, J.P., Edwards, W.D., 1996. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. Hum. Pathol. 27, 766–773.
Vennos, E.M., Collins, M., James, W.D., 1992. Rothmund-Thomson syndrome: review of the world literature. J. Am. Acad. Dermatol. 27, 750–762.
Verdonck, H.W., Meijer, G.J., Laurin, T., et al., 2008. Implant stability during osseointegration in irradiated and non-irradiated minipig alveolar bone: an experimental study. Clin. Oral Implants Res. 19, 201–206.
Verheij, M., Dewit, L.G., Valdes Olmos, R.A., et al., 1994. Evidence for a renovascular component in hypertensive patients with late radiation nephropathy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 30, 677–683.
Viswanathan, A.N., Yorke, E.D., Marks, L.B., et al., 2010. Radiation dose–volume effects of the urinary bladder. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S116–S122.
Власов, П.А., Квачева, И., 1996. Патоморфология легочных инфекционных осложнений острой лучевой болезни (по материалам аутопсии лиц, погибших в результате аварии на Чернобыльской АЭС). Терапевтический архив 68, 23–26.
Voelz, G.L., 1967. Eye-survey study of nuclear-reactor workers. J. Occup. Med. 9, 286–292.
Voges, J., Treuer, H., Sturm, V., et al., 1996. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 36, 1055–1063.
Vogt, A., 1932. Fundamental investigations into the biology of infrared. Klin. Monatsblat. Augenheilk. 89, 256–258.
Völzke, H., Werner, A., Wallaschofski, H., et al., 2005. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90, 4587–4592.
Von der Maase, H., Overgaard, J., Vaeth, M., 1986. Effect of cancer chemotherapeutic drugs on radiationinduced lung damage in mice. Radiother. Oncol. 5, 245–257.
Von Essen, C.F., 1948. Radiation tolerance of the skin. Acta Radiol. Ther. Phys. Biol. 8, 311–330.
Von Sallmann, L., 1957. The lens epithelium in the pathogenesis of cataract. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 61, 7–19.
Von Sallmann, L., Grimes, P., McElvain, N., 1962. Aspects of mitotic activity in relation to cell proliferation in the lens epithelium. Exp. Eye Res. 1, 449–456.
Vos, J.J., Norren, D., 2004. Thermal cataract, from furnaces to lasers. Clin. Exp. Optomol. 87, 372–376.
Vos, J., Aarnoudse, M.W., Dijk, F., et al., 1983. On the cellular origin and development of atheromatous plaques. A light and electron microscopic study of combined X-ray and hypercholesterolemia-induced atheromatosis in the carotid artery of the rabbit. Virch. Arch. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol. 43, 1–16.
Vrijheid, M., Cardis, E., Ashmore, P., et al., 2007a. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. Int. J. Epidemiol. 36, 1126–1135.
Vrijheid, M., Cardis, E., Blettner, M., et al., 2007b. The 15-Country Collaborative Study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: design, epidemiological methods and descriptive results. Radiat. Res. 167, 361–379.
Vykhovanets, E.V., Chernyshov, V.P., Slukvin, I.I., et al., 2000. Analysis of blood lymphocyte subsets in children living around Chernobyl exposed long-term to low doses of cesium-137 and various doses of iodine-131. Radiat. Res. 153, 760–772.
Wachter, S., Gerstner, N., Goldner, G., et al., 2000. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma. Radiother. Oncol. 54, 11–19.

Wagner, L.K., Archer, B.R., 1998. Minimising Risks from Fluoroscopic X Rays. A Credentialing Program, second ed. R.M. Partnership, The Woodlands, TX.
Walker, K.V., Kember, N.F., 1972a. Cell kinetics of growth cartilage in the rat tibia. I. Measurements in young male rats. Cell Tissue Kinet. 5, 401–408.
Walker, K.V., Kember, N.F., 1972b. Cell kinetics of growth cartilage in the rat tibia. II. Measurements during ageing. Cell Tissue Kinet. 5, 409.
Wall, R.J., Schnapp, L.M., 2006. Radiation pneumonitis. Respir. Care 51, 1255–1260.
Wallace, W.H., Shalet, S.M., Crowne, E.C., et al., 1989a. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.) 1, 75–79.
Wallace, W.H., Shalet, S.M., Hendry, J.H., et al., 1989b. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. Br. J. Radiol. 62, 995–998.
Wallace, W.H., Thomson, A.B., Kelsey, T.W., 2003. The radiosensitivity of the human oocyte. Hum. Reprod. 18, 117–121.
Wallace, W.H., Thomson, A.B., Saran, F., et al., 2005. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 62, 738–744.
Wang, C.J., Leung, S.W., Chen, H.C., et al., 1998. The correlation of acute toxicity and late rectal injury in radiotherapy for cervical carcinoma: evidence suggestive of consequential late effect (CQLE). Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 40, 85–91.
Wang, J., Zheng, H., Sung, C.C., et al., 1999. The synthetic somatostatin analogue, octreotide, ameliorates acute and delayed intestinal radiation injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 45, 1289–1296.
Waselenko, J.K., MacVittie, T.J., Blakely, W.F., et al., 2004. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. Ann. Intern. Med. 140, 1037–1051.
Waterman, F.M., Dicker, A.P., 2003. Probability of late rectal morbidity in 125I prostate brachytherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 55, 342–353.
Wei, X., Liu, H.H., Tucker, S.L., et al., 2008. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 70, 707–714.
Weinbren, K., Fitschen, W., Cohen, M., 1960. The unmasking by regeneration of latent irradiation effects in the rat liver. Br. J. Radiol. 33, 419–425.
Weiss, E., Hirnle, P., Arnold-Bofinger, H., et al., 1999. Therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant radiotherapy of endometrial carcinoma stage I and II. Radiother. Oncol. 53, 37–44.
Werner-Wasik, M., Yorke, E., Deasy, J., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the esophagus. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S86–S93.
Weshler, Z., Raz, A., Rosenmann, E., et al., 1988. The effects of ionizing irradiation on production of thromboxane and prostacyclin by the isolated perfused rat kidney. In Vivo 2, 289–293.
West, S., Munoz, B., Emmett, E.A., et al., 1989. Cigarette smoking and risk of nuclear cataracts. Arch. Ophthalmol. 107, 1166–1169.
White, A., Hornsey, S., 1978. Radiation damage to the rat spinal cord: the effect of single and fractionated doses of X rays. Br. J. Radiol. 51, 515–523.
White, A., Hornsey, S., 1980. Time dependent repair of radiation damage in the rat spinal cord after X rays and neutrons. Eur. J. Cancer 16, 957–962.
Wilde, G., Sjostrand, J., 1997. A clinical study of radiation cataract formation in adult life following gamma irradiation of the lens in early childhood. Br. J. Ophthalmol. 81, 261–266.
Willett, C.G., Ooi, C.J., Zietman, A.L., et al., 2000. Acute and late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasms. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 46, 995–998.
Williams, M.V., Denekamp, J., 1983. Sequential functional testing of radiation-induced renal damage in the mouse. Radiat. Res. 94, 305–317.

Winn, R.K., Harlan, J.M., 2005. The role of endothelial cell apoptosis in inflammatory and immune diseases. J. Thromb. Haemost. 3, 1815–1824.
Withers, H.R., Elkind, M.M., 1968. Dose-survival characteristics of epithelial cells of mouse intestinal mucosa. Radiology 91, 998–1000.
Withers, H.R., Elkind, M.M., 1969. Radiosensitivity and fractionation response of crypt cells of mouse jejunum. Radiat. Res. 38, 598–613.
Withers, H.R., Elkind, M.M., 1970. Microcolony survival assay for cells of mouse intestinal mucosa exposed to radiation. Int. J. Radiat. Biol. 17, 261–267.
Withers, H.R., Mason, K.A., Thames Jr., H.D., 1986. Late radiation response of kidney assayed by tubule-cell survival. Br. J. Radiol. 59, 587–595.
Wohl, M.E., Griscom, N.T., Traggis, D.G., et al., 1975. Effects of therapeutic irradiation delivered in early childhood upon subsequent lung function. Pediatrics 55, 507–516.
Wolf, N., Pendergrass, W., Singh, N., et al., 2008. Radiation cataracts: mechanisms involved in their long delayed occurrence but then rapid progression. Mol. Vis. 14, 274–285.
Wong, C.S., Hao, Y., 1997. Long-term recovery kinetics of radiation damage in rat spinal cord. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 37, 171–179.
Wong, C.S., Van der Kogel, A.J., 2004. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. Mol. Interv. 4, 273–284.
Wong, C.S., Van Dyk, J., Simpson, W.J., 1991. Myelopathy following hyperfractionated accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. Radiother. Oncol. 20, 3–9.
Wong, C.S., Van Dyk, J., Milosevic, M., et al., 1994. Radiation myelopathy following single courses of radiotherapy and retreatment. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 30, 575–581.
Wong, C.S., Hao, Y., Hill, R.P., 1995. Response of rat spinal cord to very small doses per fraction: lack of enhanced radiosensitivity. Radiother. Oncol. 36, 44–49.
Wong, F.L., Yamada, M., Sasaki, H., et al., 1999. Effects of radiation on the longitudinal trends of total serum cholesterol levels in the atomic bomb survivors. Radiat. Res. 151, 736–746.
Worgul, B.V., 1986. Cataract analysis and the assessment of radiation risk in space. Adv. Space Res. 6, 285–293.
Worgul, B.V., 1988. Accelerated heavy particles and the lens. V. Theoretical basis of cataract enhancement by dose fractionation. Ophthalm. Res. 20, 143–148.
Worgul, B.V., Rothstein, H., 1975. Radiation cataract and mitosis. Ophthalm. Res. 7, 21–32.
Worgul, B.V., Rothstein, H., 1977. On the mechanism of radiocataractogenesis. Medikon 6, 5–14.
Worgul, B.V., Merriam, G.R., Szechter, A., et al., 1976. Lens epithelium and radiation cataract. I. Preliminary studies. Arch. Ophthalmol. 94, 996–999.
Worgul, B.V., Merriam Jr., G.R., 1981. The role of inflammation in radiation cataractogenesis. Exp. Eye Res. 33, 167–173.
Worgul, B.V., Merriam Jr., G.R., Medvedovsky, C., 1989. Cortical cataract development – an expression of primary damage to the lens epithelium. Lens. Eye Toxic. Res 6, 559–571.
Worgul, B.V., David, J., Odrich, S., et al., 1991. Evidence of genotoxic damage in human cataractous lenses. Mutagenesis 6, 495–499.
Worgul, B.V., Smilenov, L., Brenner, D.J., et al., 2002. Atm heterozygous mice are more sensitive to radiation-induced cataracts than are their wild-type counterparts. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 9836–9839.
Worgul, B.V., Haskal, Z.J., Junk, A.K., 2004. Interventional radiology carries occupational risk for cataracts. RSNA News 14, 5–6.
Worgul, B.V., Kleiman, N.J., David, J.D., 2005a. A positive and a negative bystander effect influences cataract outcome in the irradiated lens. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 46, 832.
Worgul, B.V., Smilenov, L., Brenner, D.J., et al., 2005b. Mice heterozygous for the ATM gene are more sensitive to both X-ray and heavy ion exposure than are wildtypes. Adv. Space. Res. 35, 254–259.

Worgul, B.V., Kundiyev, Y.I., Sergiyenko, N.M., et al., 2007. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. Radiat. Res. 167, 233–243.

WHO, 1997. Blindness and Visual Disability: Major Causes Worldwide. Fact Sheet 143. World Health Organization, Geneva. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs143/en/.

WHO, 2004. Magnitude and Causes of Visual Impairment. Fact Sheet 282. World Health Organization, Geneva. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/.

WHO Programme Advisory Group, 1989. Report of the Eigth Meeting of the WHO Programme Advisory Group on the Prevention of Blindness. WHO Publication 89, 17. World Health Organization, Geneva.

Wu, C.T., Lajtha, L.G., 1975. Haemopoietic stem-cell kinetics during continuous irradiation. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 27, 41–50.

Wynn, T.A., 2008. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J. Pathol. 214, 199–210.

Yaar, I., Ron, E., Modan, M., et al., 1980. Long-term cerebral effects of small doses of X-irradiation in childhood as manifested in adult visual evoked responses. Ann. Neurol. 8, 261–268.

Yagunov, A.S., Tokalov, S.V., Chukhlovin, A.B., 1998. Animal Studies of Residual Haematopoietic and Immune System Injury from Low Dose/Dose Rate Radiation and Heavy Metals. AFRRI Contract Report 98-3. Armed Forces Radiobiology Research Institute, Bethesda, MD.

Yamada, M., Naito, K., Kasagi, F., et al., 2005. Prevalence of atherosclerosis in relation to atomic bomb radiation exposure: an RERF Adult Health Study. Int. J. Radiat. Biol. 81, 821–826.

Yamada, M., Wong, F. L., Fujiwara, S., et al., 2004. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958–1998. Radiat. Res. 161, 622–632.

Yamada, M., Kasagi, F., Mimori, Y., et al., 2009. Incidence of dementia among atomic-bomb survivors – Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. J. Neurol. Sci. 281, 11–14.

Ярилин, А.А., 1996. Иммунологические нарушения. В: Бурлакова, Е.Б. (ред.). Последствия Чернобыльской катастрофы: Здоровье человека, Москва. Опубликовано Научным Советом по Радиобиологии (Российская академия наук), Центр Экологической Политики России, с. 68–96.

Yeoh, E., Horowitz, M., Russo, A., et al., 1993. Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: a prospective longitudinal study. Am. J. Med. 95, 397–406.

Yeoh, E., Holloway, R.H., Russo, A., et al., 1996a. Effects of mediastinal irradiation on oesophageal function. Gut 38, 166–170.

Yeoh, E., Sun, W.M., Russo, A., et al., 1996b. A retrospective study of the effects of pelvic irradiation for gynecological cancer on anorectal function. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 35, 1003–1010.

Yeoh, E.K., Russo, A., Botten, R., et al., 1998. Acute effects of therapeutic irradiation for prostatic carcinoma on anorectal function. Gut 43, 123–127.

Yeoh, E.E., Botten, R., Russo, A., et al., 2000. Chronic effects of therapeutic irradiation for localized prostatic carcinoma on anorectal function. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 47, 915–924.

Yeoh, E.E., Holloway, R.H., Fraser, R.J., et al., 2004. Anorectal dysfunction increases with time following radiation therapy for carcinoma of the prostate. Am. J. Gastroenterol. 99, 361–369.

Zablotska, L.B., Bogdanova, T.I., Ron, E., et al., 2008. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: dose–response analysis of thyroid follicular adenomas detected during first screening in Ukraine (1998–2000). Am. J. Epidemiol. 167, 305–312.

Zagars, G.K., Ballo, M.T., Lee, A.K., et al., 2004. Mortality after cure of testicular seminoma. J. Clin. Oncol. 22, 640–647.

Zaharia, M., Goans, R.E., Berger, M.E., et al., 2001. Industrial radiography accident at the Yanango hydroelectric power plant. In: Ricks, R.C., Berger, M.E., O'Hara, F.M. (Eds.), The Medical Basis for Radiation-Accident Preparedness, The Clinical Care of Victims. Parthenon, New York, pp. 267–281.

Zeeb, H., Langner, I., Blettner, M., 2003. Cardiovascular mortality of cockpit crew in Germany: cohort study. Z. Kardiol. 92, 483–489.

Zheng, H., Wang, J., Koteliansky, V.E., et al., 2000. Recombinant soluble transforming growth factor beta type II receptor ameliorates radiation enteropathy in mice. Gastroenterology 119, 1286–1296.

Zhu, J., Emerson, S.G., 2004. A new bone to pick: osteoblasts and the haematopoietic stem-cell niche. Bioessays 26, 595–599.

Zidar, N., Ferluga, D., Hvala, A., et al., 1997. Contribution to the pathogenesis of radiation-induced injury to large arteries. J. Laryngol. Otol. 111, 988–990.

Zigler Jr., J.S., Huang, Q.L., Du, X.Y., 1989. Oxidative modification of lens crystallins by $H_2O_2$ and chelated iron. Free Radic. Biol. Med. 7, 499–505.

Zimmermann, J. S., Feldmann, H. J., Dorr, W., 1998. The impact of acute radiation morbidity on therapeutic outcome. Strahlenther. Onkol. 174 (Suppl. 3), 1–3.

# 3. МОДИФИКАТОРЫ РЕАКЦИЙ НОРМАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ

## 3.1. Терминология

(449) Модификаторы реакций нормальных тканей на радиационное воздействие обычно относят к группе профилактических средств, радиопротекторов, паллиативных или терапевтических средств (Stone et al., 2004). Средства профилактики и защиты от действия радиации применяются перед облучением, и обычно это антиоксиданты или акцепторы свободных радикалов, которые предотвращают фиксацию начального радиохимического события и/или устраняют каскад ранних воспалительных/окислительных реакций, вызванных начальным событием. С другой стороны, паллиативные средства используются вскоре после облучения до появления клинически выраженных симптомов. Все три класса агентов прошли доклинические и клинические испытания с особым акцентом на снижение побочных эффектов в нормальных тканях у больных раком, подвергшихся радиотерапии. Среди радиопротекторов наиболее известным и хорошо изученным является акцептор свободных радикалов амифостин. Паллиативные средства включают, например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые использовались при паллиативном лечении повреждений легких, почек, нервов и других органов. В качестве примера таких терапевтических средств можно привести сочетание пентоксифиллина и витамина Е, которое предположительно уменьшает фиброз кожи и некоторых внутренних органов, например, сердца, и даже делает процесс обратимым.

(450) Признавая безусловную полезность терминологии, следует иметь в виду несколько нюансов. Во-первых, классификация протекторов, паллиативных и лечебных средств применительна не только к ситуации лечения рака, но также и к сценариям радиационных аварий и радиологического/ядерного терроризма. Однако средство, являющееся эффективным модификатором реакции органа на воздействие высоких доз фракционированной радиотерапии, может оказаться неэффективным в ситуации облучения всего тела умеренными дозами радиации, а также в случаях повреждения нескольких систем организма. Во-вторых, не всегда можно установить четкие различия между протекторами, паллиативными и терапевтическими средствами. Например, хотя применение акцепторов свободных радикалов и антиоксидантов наиболее эффективно во время облучения, их назначение может быть эффективно и после облучения, поскольку они помогают преодолевать пострадиационный оксидативный стресс. Аналоги соматостатина, которые ингибируют секрецию поджелудочной железы и миграцию гранулоцитов в поврежденном кишечнике, представляются не менее эффективными при использовании в качестве радиопротекторов и паллиативных средств. Наконец, определенные препараты (например, некоторые иммуномодуляторы и агенты, оказывающие трофический эффект в нормальных тканях) при назначении перед облучением могут фактически оказывать действие противоположное тому, которое они оказывают при применении после облучения.

Это сложное и быстро развивающееся направление, поэтому в следующих разделах будут рассмотрены лишь отдельные модификаторы радиационных реакций.

## 3.2. Механизмы действия

### 3.2.1. Антиоксиданты

(451) Активные формы кислорода (АФК) в норме обычно контролируются антиоксидантной защитной системой, включающей глютатион и антиоксидантные ферменты: марганец-зависимую супероксиддисмутазу (MnSOD), медьцинк-зависимую супероксиддисмутазу (CuZnSOD), каталазу и глютатионовую пероксидазу. Антиоксиданты также регулируют уровень окиси азота и формирование продуктов пероксидации липидов. Глютатион и ферменты MnSOD и CuZnSOD являются наиболее важными внутриклеточными антиоксидантами. Различные типы супероксиддисмутазы (СОД) (Delanian et al., 1994; Lefaix et al., 1996) и низкомолекулярных миметиков СОД (Rong et al., 1999; Salvemini et al., 1999; Vujaskovic et al., 2002a; Muscoli et al., 2003; Rabbani et al., 2007; Gauter-Fleckenstein et al., 2008), а также перенос гена SOD (Stickle et al., 1999) исследовались как способы, позволяющие уменьшить неблагоприятное воздействие радиотерапии на нормальные ткани, а также эффекты общего или частичного облучения человека в условиях ядерной аварии, радиологического или ядерного террористического акта (Kumar et al., 1988).

(452) Радиационное воздействие, даже в низких дозах, вызывает изменения активности антиоксидантных ферментов (Durovic et al., 2008; Klucinski et al., 2008). Редокс-чувствительный ядерный транскрипционный фактор κB (NF-κB) активируется после облучения малыми дозами радиации, что приводит к повышению генной экспрессии MnSOD, ферментативной активности и радиочувствительности клетки (Murley et al., 2008).

(453) Проявляемая некоторыми клеточными линиями высокая радиочувствительность связана с нарушением антиоксидантной активности (Tulard et al., 2003). Понижающая регуляция антиоксидантных ферментов является также определяющим фактором в процессе неопластической трансформации. Оба эти эффекта связаны со сниженным содержанием MnSOD, глютатионовой пероксидазы и глютатиона (Bravard et al., 2002). Защитный эффект антиоксидантов был продемонстрирован в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, а также в клинических условиях. Природные и эндогенные антиоксиданты, как известно, защищают ткань от радиационного поражения (Prasad, 2005).

(454) Антиоксиданты могут оказывать свое действие как прямо, так и косвенно. Они способны непосредственно удалять гидроксильные радикалы, перекисные радикалы, анионы пероксинитрита и синглетный кислород, защищая, таким образом, клеточные мембраны, белки цитозолей и ядерную ДНК (Shirazi et al., 2007). Циклические нитроксиды проявляют активность, направленную на нейтрализацию радикалов через комплексные механизмы, включая прямую защиту от радиационно-индуцированных радикалов, SOD-миметическое действие,

ингибирование перекисного окисления липидов, придание каталазоподобной активности геммсодержащим белкам и ингибирование реакции Фентона. Антиоксиданты проявляют защитное действие против цитотоксических и мутагенных эффектов АФК и предохраняют клетки от оксидативного повреждения (Soule et al., 2007). Другие антиоксиданты, такие как мелатонин, также повышают активность некоторых важных антиоксидантных ферментов и снижают активность NO-синтазы, прооксилительного фермента (Shirazi et al., 2007).

(455) Некоторые из естественных антиоксидантов, такие как витамин Е или селен, могут быть менее эффективными радиопротекторами, чем синтетические антиоксиданты, но они способны обеспечить более длительную защиту против неблагоприятных эффектов воздействия ионизирующей радиации малых доз (LD) и низкой мощности дозы (LDR), включая случаи, когда назначают их после облучения. Естественные антиоксиданты способны также индуцировать множество физиологических эффектов (Weiss and Landauer, 2003). Сочетания антиоксидантов могут быть более эффективными, чем отдельные агенты (Prasad, 2005).

### 3.2.2.Тиолы и акцепторы радикалов

(456) Индуцирование свободных радикалов является одним из самых ранних явлений, происходящих на уровне клетки после воздействия ионизирующего излучения, а такие акцепторы радикалов, как цистеин, уже в течение >50 лет признаны в качестве сильных радиопротекторов. Эти соединения эффективны при назначении перед облучением и, поскольку они реагируют со свободными радикалами, конкурируя с кислородом, степень радиозащиты в значительной мере зависит от кислородного потенциала, достигая максимума при промежуточной оксигенации (Denekamp et al., 1982). Из более чем 4000 тиоловых соединений, специально исследованных на предмет оценки их радиопротекторного потенциала в научно-исследовательском Институте армии США им. Уолтера Рида (Walter Reed Army Institute of Research), амифостин (WR-2721) оказался наилучшим лекарственным средством с точки зрения соотношения эффективности и токсичности. Амифостин быстро дефосфорилировался до своего активного метаболита WR-1065 либо посредством гидролиза при низкой pH, либо посредством реакции катализа при участии щелочной фосфатазы при более высоком pH. Присутствие активного метаболита в нормальных тканях значительно варьирует, причем очень высокий уровень поглощения регистрируется в слюнных железах, слизистой оболочке кишечника, а более низкий в опухолях. Амифостин и его метаболиты не преодолевают гематоэнцефалический барьер, таким образом, в ЦНС защита не наблюдается. Эти различия в поглощении активного метаболита могут зависеть от дифференциальной активности щелочных фосфатаз в кровеносных сосудах нормальных тканей и опухолей, а также от активности дефосфорилирования. Имеет место широкий диапазон максимальной радиозащиты в нормальных тканях, варьирующий от защитного фактора, равного ≤3,0 в слюнной железе, до <1,5 в мочевом пузыре и почках. Кроме уровней поглощения и выведения препарата, а также дифференциальной активно-

сти дефосфорилирования в тканях, такие факторы, как кислородный потенциал, также влияют на степень радиозащиты. Хотя амифостин, как полагают, предпочтительно поглощается и активизируется в нормальных тканях, некоторые экспериментальные данные, полученные на моделях грызунов и опухолей у собак, показали значительные уровни радиозащиты, особенно при небольших, негипоксических опухолях и после фракционного облучения (Denekamp et al., 1983; McChesney et al., 1988; Andreassen et al., 2003).

(457) Хотя основной механизм радиозащиты реализуется через нейтрализацию свободных радикалов, WR-1065 может также взаимодействовать непосредственно с кислородом, вызывая локальную гипоксию. Тиолы способны также, отдавая водород, способствовать репаративным процессам и уменьшать доступность участков ионизации, индуцируя упаковку ДНК. Побочные эффекты амифостина включают гипотензию, рвоту и аллергические реакции (Lindegaard and Grau, 2000; Andreassen et al., 2003).

(458) Исследования показали, что амифостин сокращает возникновение ранних и отсроченных радиотерапевтических повреждений в некоторых тканях, однако практика применения препарата за 30 мин до каждого облучения, высокая стоимость, побочные эффекты и сохраняющиеся сомнения относительно наличия противоопухолевой защиты препятствовали широкому клиническому использованию препарата.

### 3.2.3. Ингибиторы апоптоза

(459) Некоторые клеточные популяции в нормальных тканях чувствительны к апоптозу, индуцируемому воздействием ионизирующей радиации и другими агентами, вызывающими повреждения ДНК. К их числу относятся следующие специфические клеточные популяции: тимоциты, лимфоциты, сперматогонии, клетки волосяных фолликулов, стволовые клетки тонкой кишки, костного мозга и тканей развивающихся эмбрионов. Апоптоз представляет собой активный процесс, требующий синтеза белков, и он высокоспецифичен к типу клеток (Elmore, 2007). Агенты, снижающие частоту радиационно-индуцированного апоптоза в различных типах клеток, включают акцепторы радикалов и антиоксиданты, цитокины и факторы роста, ингибиторы p53-опосредованного пути апоптоза и ингибиторы действия каспаз в процессе апоптотоза (Brown and Attardi, 2005; Meyn et al., 2009).

### 3.2.4. Противовоспалительные средства

(460) Облучение вызывает избыточную продукцию эйкозаноидов (простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены), которые являются эндогенными медиаторами воспалительных реакций типа вазодилатации, вазоконстрикции, проницаемости сосудов, формирования микротромба и транссудации лейкоцитов. Экспериментальные исследования на животных показали повышенные уровни эндогенных простагландинов и тромбоксанов, сохраняющиеся в течение недель и даже месяцев после облучения широкого ряда орга-

нов и тканей. Единственным исключением является аортальная стенка, у которой отмечена сниженная способность синтезировать простациклин (Michalowski, 1994). Глюкокортикостероиды ингибируют избыточный синтез эйкозаноидов, главным образом, через ингибирование активности и синтеза фосфолипазы $A_2$, что приводит к ингибированию высвобождения арахидоновой кислоты (предшественник простаноидов и лейкотриенов) из клеточных мембран. Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП) действуют через ингибирование циклооксигеназы, которая направленно катализирует синтез простаноидов, не оказывая воздействия на синтез лейкотриенов. Большинство НСПВП представляют собой обратимые конкурентные ингибиторы связывания арахидоновой кислоты с циклооксигеназой, тогда как аспирин вызывает необратимое подавление фермента. Применение аспирина в адекватных дозах вызывает селективное ингибирование тромбоксана тромбоцитов и намного меньшее ингибирование эндотелиального простациклина, выделяемого из эндотелиальных клеток.

(461) Большинство типов клеток может синтезировать диффундирующие эйкозаноиды, поэтому нарушения в гемодинамике сосудов, проницаемости и тромбогенезе или воспалении после облучения обусловлены как непосредственным воздействием на эндотелиальные клетки, так и косвенным влиянием диффундирующих медиаторов, вырабатываемых другими облученными клетками.

(462) Эйкозаноиды формируются из полиненасыщенных жирных кислот (PUFAs), не синтезирующихся в организме, а получаемых с пищей. Существуют определенные доказательства того, что модификация поступления PUFAs с пищей может оказывать благоприятное воздействие на облученные ткани, смещая баланс синтеза эйкозаноидов в пользу противоспалительного эффекта (Hopewell et al., 1994 a, b; Moulder et al., 1998). В частности, гамма-линоленовая кислота ингибирует выработку воспалительных лейкотриенов и увеличивает выработку простагландина $E_1$ и тромбоксана $A_1$. Простагландин $E_1$ обладает противовоспалительными, антитромботическими и сосудорасширяющими свойствами, а тромбоксан $A_1$ не обладает протромботическими свойствами тромбоксана $A_2$. Эйкозапентаеновая кислота также выборочно увеличивает продукцию простагландинов за счет тромбоксанов.

### 3.2.5. Ингибиторы АПФ и модуляция ренин-ангиотензиновой системы

(463) Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет ключевую роль в стабилизации гемодинамики в почках, легких и кровеносной системе. В петле отрицательной обратной связи снижение артериального давления крови стимулирует высвобождение ренина из почек, что вызывает расщепление ангиотензина на ангиотензин-I (Ang I), который преобразуется ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ) в мощный вазоконстриктор ангиотензин-II (Ang II), который повышает давление крови. Ангиотензин-II также стимулирует секрецию альдостерона, вызывающего задержку ионов натрия, что способствует дальнейшему повышению давления крови, отключая стимулы к выработке ренина. Было выявлено, что супрессия системы ренин-ангиотезин при использовании ингибиторов

АПФ или антагонистов рецептора AII понижает или предотвращает функциональные повреждения в облученных почках, легких и коже (Moulder et al.,1998, 2007). Гипотензивные механизмы могут быть задействованы в ослаблении развившейся нефропатии, но это не может полностью объяснить эффект защиты, наблюдаемый в других органах, или эффект торможения в развитии радиационной нефропатии, поскольку другие типы гипотензивных средств не обеспечивают эффективной защиты от радиационного поражения в случае, когда они используются профилактически.

(464) Тиолсодержащие ингибиторы АПФ, такие как каптоприл, широко используются в лечении артериальной гипертензии, при этом они также обладают рядом других свойств, таких, как способность устранять свободные радикалы и поддерживать функции эндотелиальных клеток в облученных тканях (Ward et al., 1988, 1992). Каптоприл также предотвращает радиационно-индуцированное снижение активности оксида азота (NO) в облученных почках, а антагонисты рецептора AII предотвращают радиационно-индуцированное повышение трансформирующего фактора роста (TGFβ), что может способствовать эффективному ингибированию ими фиброза в облученной ткани. Ангиотензин II также является мощным противовоспалительным средством, обусловливающим высвобождение адгезивных молекул и воспалительных цитокинов опосредованно через активирующий протеин-1 (AP1) и NF-κB. Таким образом, подавление ангиотензина II в облученной ткани, вероятно, также оказывает противовоспалительное действие (Robbins and Diz, 2006). Другие возможные механизмы защитных эффектов ингибирования РАС в облученной ткани включают супрессию оксидативного стресса и супрессию альдостерона, который стимулирует фиброз в необлученных моделях или напрямую тормозит пролиферацию фибробластов (Moulder et al., 2007).

### 3.2.6. Факторы роста и цитокины

(465) Гемопоэтические и негемопоэтические факторы роста (HGF и не-HGF), а также цитокины действуют через специфические рецепторы на поверхности клеток-мишеней, индуцируя ряд ответных реакций, включая выживание, пролиферацию, самообновление и дифференциацию (Kaushansky, 2006). Пролиферация и выживание могут быть инициированы посредством снижения уровня ингибиторов клеточного цикла и повышения уровня антиапоптозного белка BCLXl. Например, гранулоцитарный колониестимулирущий фактор (G-CSF) поддерживает выживание, пролиферацию, самообновление и дифференциацию клеток-предшественников гранулоцитов, а также выживание и функцию зрелых клеток на всех стадиях развития гранулоцитарного ростка. Предметом дискуссии является прямое и косвенное действие негемопоэтических факторов роста. В недавно опубликованной работе (Rieger et al., 2009) показано, что G-CSF и M-CSF могут задавать выбор гемопоэтической клеточной линии. Чтобы показать, что пути передачи сигнала от внеклеточных цитокинов могут влиять на внутриклеточное коммитирование гемопоэтической клеточной линии, в этих исследованиях использовался метод биоимиджинга.

(466) Способность HGFs, GFs и цитокинов функционировать *in situ* зависит от их концентрации, времени, взаимодействия с другими факторами роста и цитокинами, модуляции рецептора на клетках-мишенях, физиологического полупериода жизни и взаимодействия с другими стромальными клетками в пределах клеточной линии или ниши микросреды, селектированной стволовыми клетками.

### 3.2.7. Модификаторы реакции эндотелиальных клеток

(467) Радиация вызывает глубокие изменения в капиллярном эндотелии. Было показано, что эти изменения играют важную роль в индуцировании острых лучевых реакций (Paris et al., 2001; Rotolo et al., 2008), а также в развитии лучевого фиброза и механизмах хронизации повреждения (Wang et al., 2002a, b; Hauer-Jensen et al., 2004).

(468) Несмотря на то, что нормальные эндотелиальные клетки относительно устойчивы к апоптотической гибели, эти клетки все же подвержены апоптозу после облучения высокими дозами, используемыми в радиотерапии. Тот факт, что апоптоз эндотелиальных клеток является церамид-зависимым (Kolesnick and Fuks, 2003), применялся в качестве метода защиты от повреждения васкулярных структур и органов, для которых повреждение эндотелия имеет большое значение.

(469) После применения более низких, клинически более приемлемых доз, преобладающими эффектами являются смещение тромбогеморрагического баланса в сторону прокоагулянтного состояния (в нормальных условиях он несколько смещен в сторону антикоагулянтов), повышение фибропролиферативных свойств и хемотаксиса, а также активация иммунокомпетентных клеток (Hauer-Jensen et al., 2004).

(470) Многие «эндотелиально-ориентированные» подходы были изучены в попытке снизить токсичность в нормальных тканях (Ward et al., 1998; Wang et al., 2007a). Однако общий недостаток традиционных антикоагулянтных средств заключается в следующем: их применение в эффективных дозах связано со значительным риском кровотечения. Другие подходы, обсуждаемые ниже, позволяют частично избежать этой проблемы.

(471) Одна из более перспективных эндотелиально ориентированных стратегий защиты включает ингибирование фермента гидроксиметил-глютарил-коэнзим А-редуктазы (hydroxymethyl-glutaryl coenzyme A, HMG-CoA) статинами. Статины ингибируют этап ограничения скорости в синтезе холестерина, но они также проявляют многие, не зависящие от липидов, ангиопротективные эффекты. Большинство этих эффектов связано с повышением экспрессии и/или активности эндотелиальной NO-синтазы.

### 3.2.8. Усилители нормальной реакции ткани

*Гипербарический кислород*

(472) Считается, что нормальные ткани хорошо насыщаются кислородом, и, следовательно, можно было бы ожидать, что на их лучевую реакцию не по-

влияет поступление дополнительного кислорода. Тем не менее, существуют примеры сенсибилизирующего действия гипербарического кислорода (в сравнении с нормобарическим кислородом) на лучевую реакцию нормальных тканей человека; например, для развития эквивалентных кожных реакций требуется понижение дозы на 25–40%, а в случае повреждения аваскулярного хряща гортани необходимо 10%-е снижение. Исследования дозовой зависимости этих эффектов в различных тканях у грызунов показали, что в большинстве случаев сенсибилизирующий эффект был независим от дозы, что подразумевает наличие гомогенно низкого уровня кислорода в мишенных тканях (Hendry, 1979). В литературе нет сообщений о подобных повышениях чувствительности у людей при использовании химических радиосенсибилизаторов. Однако есть примеры такой химио-радиосенсибилизации в тканях грызунов, требующей снижения дозы облучения на 10–30% для получения эквивалентных эффектов в различных тканях.

*Антиметаболиты*

(473) В литературе приводятся описания значительного синергизма радиотерапии с гемцитабином (gemcitabine), аналогом антиметаболита нуклеозида, который ингибирует синтез ДНК и гомологичную репарацию ДНК, оказывает влияние на клеточный цикл, изменяет внутриклеточный метаболизм и понижает порог радиационно-индуцированного апоптоза. Гемцитабин используется в качестве радиосенсибилизатора опухолей, но он также действует, хотя и в меньшей степени, как радиосенсибилизатор реакций нормальной ткани. Среднего уровня синергизм с радиотерапией проявляют фторурацил (5-FU) и капецитабин (capecitabine), слабый синергизм отмечен с гидроксимочевиной и метотрексатом (Hall and Giaccia, 2006).

*Алкилирующие препараты*

(474) Алкилирующие агенты присоединяют к ДНК алкильную группу, которая сшивает основания ядер гуанина и может ингибировать репарацию ДНК, а также клеточное деление. Некоторые алкилирующие агенты являются активными в нормальных клеточных условиях, другие требуют активации цитохромом p-450. Последние включают алкильные сульфонаты, этиленимины и метилмеламины, нитроиприты, нитрозомочевину, триазины, имидазотетразины и аналоги платины. Сильный синергизм с эффектами радиотерапии в нормальных тканях показал дакарбазин (DTIC), средний – платиновые аналоги, слабый – кармустин BCNU и ломустин CCNU (Hall and Giaccia, 2006).

*Антиангиогенные препараты*

(475) Недавнее использование антиангиогенных препаратов для усиления реакции опухолей на облучение вызвало вопросы относительно возможных вредных эффектов в нормальных тканях. Реакции кожи после облучения подкожных экспериментальных опухолей, получающих анти-VEGF-терапию, не были повышены. Однако отмечались гистологические изменения в почках, и, таким образом, были рекомендованы дальнейшие исследования поздних

реакций нормальных тканей после облучения и анти-VEGF-терапии (Nieder et al., 2006).

*Другие препараты*

(476) Сильный синергизм с радиотерапией и повышенные эффекты в нормальных тканях грызунов были отмечены для блеомицина (напрямую вызывает разрывы нитей ДНК), актиномицина D (ингибирует транскрипцию, образуя комплекс с ДНК) и митомицина C (ингибирует синтез ДНК и РНК) (Von der Maase, 1986; Von der Maase et al., 1986). Сильный синергизм был также отмечен между радиотерапией и цетуксимабом (cetuximab) при лечении рака прямой кишки, головы и шеи. Этот препарат блокирует димеризацию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и фосфорилирование тирозинкиназы, которая ингибирует тирозинкиназный путь передачи сигнала. Было выявлено, однако, что подавление рецептора эпидермального фактора роста не изменяло лучевую реакцию слизистой оболочки рта на фракционированное облучение у грызунов и не препятствовало репопуляционным процессам в слизистой оболочке. Была отмечена слабая синергия между радиотерапией и паклитакселем (paclitaxel), ингибирующим деполимеризацию тубулина в аппарате веретена и индуцирующим, таким образом, апоптоз в делящихся клетках (см. обзор Hall and Giaccia, 2006).

*Возвратные лучевые реакции*

(477) К возвратным лучевым реакциям относятся воспалительные и другие реакции, развивающиеся в ранее облученных участках при воздействии на них других агентов. Возвратные лучевые реакции аттрибутированы широкому спектру цитотоксических средств, но впервые они были отмечены в связи с применением актиномицина D. Эти средства включают таксаны, антрациклины, цитарабин, блеомицин, капецитабин, винбластин, этопозид, метотрексат, мелфалан, дакарбазин, оксалиплатин, гидроксиуреа, 5-FU и интерферон. В этот список также вошли нецитотоксические средства, такие как симвастин, изониазид, рифампицин, пиразинамид и тамоксифен. После первого описания таких реакций в 1959 г. (Friedlander et al., 2004; Caloglu et al., 2007) были опубликованы описания еще около 70 случаев вторичных реакций. Повторное облучение ранее облученной ткани может также вызвать аналогичный ответ. Механизм их развития обусловлен дозозависимым неполным восстановлением после первоначального облучения (Stewart, 2002).

### 3.2.9. Генетические факторы и сопутствующие нарушения

(478) Некоторые генетические отклонения у человека характеризуются иммунной дисфункцией и гиперчувствительностью к ионизирующему излучению. Атаксия-телеангиэктазия (AT), AT-подобные нарушения, синдром разрыва Ниджмегена (Nijmegen), тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID), синдром разрыва ДНК-лигазы IV и синдром Секеля являются нарушениями, связанными с очень высокой радиочувствительностью. В меньшей степени

повышенная радиочувствительность ассоциируется с вариантом пигментной ксеродермы, анемией Фанкони, синдромом прогерии человека и врожденным дискератозом. Аномальная репарация ДНК и регуляция гибели клеток у таких индивидов могут вызывать повышенную радиочувствительность. У некоторых из них также наблюдается хромосомная нестабильность, с которой связана повышенная частота развития рака. Как хромосомная нестабильность, так и выходы злокачественных новообразований связаны с нарушениями метаболизма ДНК, репарации ДНК, регуляции клеточного цикла или контроля апоптоза (Hecht and Hecht, 1990; ICRP, 1999; Bourguignon et al., 2005).

(479) Доля индивидов в популяции с повышенной в 2–3 раза радиочувствительностью составляет менее 1%, однако доля индивидов с промежуточной чувствительностью от вышеуказанной до средней (Scott, 2000) значительно выше. В случаях высокой гиперчувствительности, связанной с гомозиготной мутацией или сайленсингом*, эксперименты на мышах SCID или ATM (с дефицитной репарацией) показали, что многие ткани сенсибилизируются в различной степени (Hendry and Jiang, 1994; Westphal et al., 1998).

(480) Другие патологические состояния, включая нарушения функции иммунитета, такие как аутоиммунные заболевания и синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), также могут быть связаны с более высокой радиочувствительностью. Вследствие сочетания радиочувствительности и иммунодефицита воздействие облучения на иммунную систему у таких больных может быть более тяжелым. Отсроченная репарация радиационно-индуцированного повреждения ДНК и повышенная радиочувствительность лимфоцитов были обнаружены у больных с аутоиммунными болезнями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит у детей, системный склероз и полимиозит). Больные, у которых лимфоциты находятся в активной фазе, являются более радиочувствительными по сравнению с больными на стадии ремиссии этих заболеваний (Cossu et al., 1991).

(481) У больных СПИДом наблюдается более высокая радиочувствительность**. Ионизирующая радиация активирует репликацию вируса иммунодефицита человека (HIV-1), а эффекты свидетеля, вовлекающие активные формы кислорода (АФК), по-видимому, задействованы в этой активации. Наблюдаемое повышение радиочувствительности может быть результатом не только иммунной дисрегуляции, связанной с этой болезнью, но и снижения уровня эндогенных антиоксидантов в сочетании с хроническим состоянием оксидативного стресса (UNSCEAR, 2009).

---

* Сайленсинг – процесс снижения экспрессии генов (примеч. ред.).

** В оригинале используется термин «радиотоксичность» (примеч. ред.).

## 3.3. Влияние модификаторов на реакции облученных тканей

### 3.3.1. Система гематопоэза и иммунная система

*Исходная информация*

(482) Больные, принимающие миелосупрессивные препараты, или работники предприятий, получившие потенциально летальные дозы облучения вследствие террористической ядерной атаки или аварии, имеют в своем распоряжении лишь небольшое число защитных препаратов, одобренных соответствующими контролирующими органами. Несмотря на то что многие лекарственные препараты, гемопоэтические факторы роста (HGF) или колониестимулирующие факторы (GSF) были оценены по отдельности или в сочетаниях в экспериментах на животных, лишь немногие из них успешно прошли клинические испытания и были разрешены к применению для лечения радиационно-индуцированной миелосупрессии у людей.

(483) Стратегии лечения персонала, подвергшегося воздействию острых, потенциально летальных доз радиации, были темой нескольких международных конференций в течение прошедших 20 лет. Хотя консенсус по поводу лечения был представлен на совещании в 1993 г. (MacVittie et al., 1996) и в публикации «Рекомендации к консервативному лечению острого радиационного синдрома» (Waselenko et al., 2004), протокол, одобренный Агентством по контролю за качеством продуктов и лекарств США (US FDA) для лечения облученного в смертельных дозах персонала, не был окончательно согласован. В попытке облегчить процесс утверждения новых препаратов для лечения персонала с тяжелыми радиационными поражениями US FDA издало руководящие указания, известные как «Правила использования результатов опытов на животных» (Crawford, 2002). Эта публикация устанавливает руководящие принципы для сбора данных, необходимых для доказательства эффективности препаратов в лечении летальных последствий облучения в случаях, когда оценка эффективности не может быть проведена на людях по этическим соображениям. В этих случаях US FDA полагается на строго контролируемый сбор данных, полученных в результате использования тщательно подобранных и хорошо изученных моделей животных, для нахождения существенных и непротиворечивых доказательств эффективности лечения.

(484) Существует обширная унифицированная база моделей мелких и крупных животных, которая демонстрирует эффективность многочисленных цитокинов при лечении радиационно-индуцированной миелосупрессии и снижения смертности. Кроме того, было проведено несколько исследований на грызунах и человекообразных обезьянах, результаты которых позволяют предположить наличие у цитокинов, таких как фактор роста кератиноцитов (KGF) или интерлейкин-7 (ИЛ-7), способности стимулировать восстановление иммунитета в профилактическом и паллиативном режиме, соответственно. Ниже дается описание наиболее важных из них.

(485) Перенесение эффективного лечения соответствующих моделей животных в условия лечения человека менее обоснованно. Агентство по контролю

за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA) разрешило к использованию четыре цитокина при нейтропении, индуцированной химиотерапией, и/или нейтропении, развившейся вследствие применения миелоаблативных режимов кондиционирования при проведении трансплантации костного мозга. Этими цитокинами являются: G-CSF, колониестимулирующий фактор гранулоцит-макрофаг (GM-CSF), пегилированный G-CSF и ИЛ-11. Однако инструктивного документа, касающегося использования цитокинов для лечения иммуносупрессии, индуцированной радио- и химиотерапией, с применением профилактических, паллиативных или лечебных мер, до сих пор не появилось.

*Лечение костномозгового острого лучевого синдрома (ОЛС), являющегося следствием теракта или аварии*

(486) Гемопоэтические факторы роста использовались в нескольких случаях аварийного облучения (табл. 3.1). Например, при инциденте в Гайане (Бразилия) при облучении $^{137}$Cs использование GM-CSF оказывало некоторый положительный эффект, но не спасало больных от смерти, вероятно, из-за позднего применения препарата (Butturini et al., 1988). Стратегия лечения персонала, облученного в потенциально смертельных дозах, была темой нескольких международных конференций и заседаний рабочих групп в течение прошедших 15 лет (Browne et al., 1990; MacVittie et al., 1996; Ricks et al., 2002; Waselenko et al., 2004). Основываясь на консенсусе относительно лечения радиационных поражений, достигнутом на заседании 1993 г. (MacVittie et al., 1996), а также на рекомендациях Рабочей Группы национального стратегического резерва по лечению радиационных поражений (Strategic National Stockpile Radiation Working Group) (Waselenko et al., 2004), Центр США по лечению и профилактике заболеваний (CDS) разработал протокол «Неупоген (Neupogen) для лечения ОЛС после радиологического инцидента». Согласно этому протоколу, лицам, облучившимся в диапазоне доз от 3 до 10 Гр и с диагнозом костномозгового синдрома, сопровождаемого выраженной нейтропенией [абсолютное количество нейтрофилов (АКН) ≤500/мкл], должен назначаться филграстим (Filgrastim) в дозе 5 μl/кг/сут подкожно в сочетании с терапевтическими средствами (внутривенные жидкости и антибиотики). Лечение следует начинать как можно скорее после облучения и продолжать до тех пор, пока АКН не будет держаться на уровне >1000/мкл в течение 2–3 дней. В случае, если через 21 день АКН не достигнет уровня >1000/мкл или же если АКН, поднявшись в определенный момент выше данного порога, понижается и остается на уровне <1000/мкл в течение нескольких дней, лечение может быть продлено.

*Лечение гемопоэтической миелосупрессии*

(487) Число пациентов с общим облучением тела, лечившихся гемопоэтическими факторами роста (HGFs) или цитокинами, невелико, поэтому база данных ограничена информацией о курсах лечения с применением облучения обширных участков, а пострадиационная миелосупрессия достигает степеней, требующих применения HGFs. В этом случае критерием для методики ограничения риска является частота фебрильной нейтропении (ФН) у более чем 20% от всех

Таблица 3.1. Суммарное воздействие гормональной супрессии на защиту и стимуляцию функций гонад после применения цитотоксической терапии (Meistrich and Shetty, 2008).

| Биологический вид | Эффекты гормональной супрессии у особей мужского пола | Эффекты гормональной супрессии у особей женского пола |
|---|---|---|
| Мыши | Предлечебная супрессия не защищает эндогенный сперматогенез. Супрессия умеренно усиливает сперматогенез за счет трансплантированных сперматогониев.<br>Постлелечебная супрессия слегка стимулирует восстановление за счет выживших стволовых клеток. | Смешанные результаты по защите примордиальных фолликулов от циклофосфамида.<br>Супрессия не защищает примордиальные фолликулы от радиационного поражения. |
| Крысы | Предлечебная и постлечебная супрессия заметно стимулирует восстановление сперматогониев за счет стволовых клеток.<br>Супрессия заметно увеличивает сперматогенез за счет трансплантированных сперматогониев. | Смешанные результаты по сохранению числа примордиальных фолликулов во время лечения агонистами GnRH* (независимо от использования цитотоксических препаратов). Агонист GnRH (но непрогестин) частично защищает примордиальные фолликулы от радиационных повреждений. |
| Приматы, кроме человека | Ни долечебная, ни постлечебная супрессия не усиливает восстановление сперматогенеза после облучения. | Продолжительное лечение агонистом GnRH поддерживает численность примордиальных фолликулов во время лечения циклофосфамидом, но нет доказательств защиты от циклофосфамидиндуцированного повреждения.<br>Супрессия не обеспечивает защиту от радиацинно-индуцированной потери примордиальных фолликулов. |
| Человек | Супрессия до и во время терапии не защищает сперматогенез от повреждений, индуцируемых противораковой химио- или радиотерапией (6 исследований). Супрессия тестостероном до и во время терапии защищает сперматогенез от повреждений, индуцированных циклофосфамидом (одно исследование).<br>Отсроченная постлечебная супрессия не обеспечивает восстановление сперматогенеза. | Несколько нерандомизированных исследований (некоторые с параллельным контролем) показывают, что супрессия существенно защищает против преждевременного коллапса яичника (одно исследование).<br>Одно небольшого масштаба рандомизированное исследование не показало защитного эффекта супрессии. |

* GnRH: гонадотропин-рилизинг гормон.

больных. Три клинических исследования, проведенные в начале 1990-х, продемонстрировали эффективность G-CSF, назначенного в период с первого дня облучения и до момента достижения критического числа циркулирующих в крови нейтрофилов. Применение G-CSF приводило к увеличению показателей лейкоцитарной формулы и абсолютного числа нейтрофилов и снижало частоту инфекций и необходимость применения антибиотиков (Knox et al., 1994). Предостерегающая нота прозвучала в связи с исследованием применения G-CSF «во время» радиотерапии больших полей, в рамках которого было показано, что комбинированная терапия уменьшала мобилизацию CD34+ клеток и снижала потенциал костного мозга (Pape et al., 2006).

(488) Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Европейская Организация по исследованию и лечению рака (EORTC) издали на основе имеющихся данных руководство по клинической практике применения HGFs в случаях индуцированной химиотерапией миелосупрессии, являющейся основным фактором риска инфекционной заболеваемости и смертности, ограничивающей дозу вследствие токсичности и вызывающей фебрильную нейтропению 3–4 степени (Aapro et al., 2006; Smith et al., 2006). Американские рекомендации были расширены за счет включения рекомендаций относительно лечения больных, подвергшихся воздействию летальных доз радиотерапии всего тела, включая быстрое применение CSFs или пегилированного G-CSF. Европейские директивы рекомендуют использовать G-CSF, когда режим химиотерапии сопровождается фебрильной нейтропенией у >20% пациентов, и в целом рекомендуют использование CSFs и пегилированный G-CSF для предотвращения фебрильной нейтропении и связанных с ней осложнений.

(489) Воздействие CSFs на детей и пожилых лиц явилось объектом внимания при проведении нескольких метаанализов (Sung et al., 2004, 2007; Wittman et al., 2006). Вопрос о применении такого подхода рассматривался также Европейской Рабочей Группой, целью которой является изучение и лечение рака у пожилых лиц (Repetto et al., 2003). Эти исследования показывают, что первичная профилактика с использованием CSFs снижает заболеваемость инфекциями и частоту фебрильной нейтропении, а также сокращает продолжительность тяжелой нейтропении.

(490) CSFs, G-, GM- и пегилированные G-CSF остаются единственными официально разрешенными регулирующим органом (FDA) препаратами, применяемыми для лечения радиационно-индуцированной миелосупрессии и потенциально летальных повреждений.

*Экспериментальные данные о лечении супрессии гемопоэза.*
*Цитокины и факторы роста*

(491) Цитокины и GFs могут способствовать восстановлению кроветворения после воздействия ионизирующего излучения. Экспериментальные исследования на животных показали что ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, M-CSF, G-CSF, пегилированный G-CSF, миметик (леридистем), пегилированный леридистем, GM-CSF, TNF, c-kit лиганд, Flt-3 лиганд, тромбопоэтин, фактор роста и раз-

вития мегакариоцитов (MGDF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и несколько химерических GFs, содержащих два «сцепленных» цитокина, а также ряд пептидных миметиков G-CSF, агонистов G-CSF или агонистов рецептора тромбопоэтина способны стимулировать гемопоэз после облучения (MacVittie et al., 1996). Большинство цитокинов и их индуценты наиболее эффективны при применении в течение первых 24 часов после облучения, хотя цитокины, такие как ИЛ-1 и TNF, также являются эффективными средствами профилактики. Все эти HGFs показали значительную способность «пересесть со скамейки на кровать», т. е. возможность их использования для лечения людей. Казалось, что контроль над радио- или химиоиндуцированной миелосупрессией и последующей заболеваемостью достижим. Однако переход от доклинической эффективности на моделях животных к успешным клиническим испытаниям оказался трудным для многих HGFs, из которых только G-CSF, пегилированный G-CSF, GM-CSF и ИЛ-11 утверждены в настоящее время в качестве средств лечения соответствующих клеточно-специфических миелосупрессий.

(492) Активация пути NF–kB индуцирует множественные факторы, способствующие защите клетки и регенерации ткани, включая ингибиторы апоптоза, нейтрализаторы АФК и цитокины. CBLB502, полипептидное лекарственное средство, полученное из *Salmonella flagellin*, является агонистом Toll-подобного рецептора 5 (TLR5) и действует в качестве агента, индуцирующего NF-kB, который активирует опухоль-специфические антиапоптотические механизмы. Одна инъекция CBLB502, введенная до тотального летального облучения тела (TBI), ингибировала проапоптотические пути и защищала мышей от желудочно-кишечного и гемопоэтического ОЛС, что приводило к более высокой выживаемости. CBLB502 не препятствовал пострадиационному снижению клеточности костного мозга и крови, однако он защищал гемопоэтические стволовые клетки и ранних предшественников, о чем можно судить по сохранности популяций гранулоцит/макрофаг колониеобразующих и стволовых клеток в костном мозге. Дополнительные исследования на человекообразных обезьянах не дали статистически значимых результатов (Burdelya et al., 2008). Опосредованная CBLB502 защита мышей от радиации задействовала, вероятно, множественные механизмы, включая расширенную экспрессию SOD 2 и индукцию множественных цитокинов (G-CSF, ИЛ-6, TNFα) (Burdelya et al., 2008).

(493) Результаты исследований, проведенных на мышиных системах, должны быть подтверждены при их использовании на других видах животных, таких как собаки или человекообразные обезьяны. Успешность применения препаратов при их испытании на более крупных видах животных должна в дальнейшем быть доказана на основе данных клинических испытаний или контролируемых исследований под наблюдением FDA для получения разрешения на их применение в соответствии с клиническими протоколами для лечения радиационно-индуцированных клеточных аномалий или повреждений, полученных персоналом, подвергшимся облучению в результате террористического акта или аварии.

*Антиоксиданты*

(494) Защитные эффекты антиоксидантов обусловлены, главным образом, их способностью нейтрализовать АФК (Tominaga et al., 2004; Prasad, 2005). Такие антиоксиданты, как аскорбиновая кислота, фамитидин, мелатонин и темпол, также уменьшают радиационно-индуцированный апоптоз лимфоцитов (Zhou et al., 2006; Soule et al., 2007; Mozdarani and Ghoraeian, 2008). Облученные лимфоциты периферической крови человека (ЛПКЧ) при воздействии на них мелатонина (Shirazi et al., 2007), циклических нитроксидов (Soule et al., 2007) и других антиоксидантов (Jagetia et al., 2003) показывают значительное уменьшение радиационно-индуцированного повреждения хромосом *in vitro.* Антиоксиданты также активируют ферменты, задействованные в репарации поражений ДНК, и уменьшают активность NO-синтазы, прооксидативного фермента (Shirazi et al., 2007). Продолжительное назначение богатой пектином диеты после хронического радиационного воздействия стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов крови и моноцитов, активность естественных киллеров (NK), а также клеточного и гуморального иммунитета (Аклеев и др., 1995).

(495) Недавние исследования выявили потенциальную роль генов FoxO и факторов их белковой транскрипции как критических факторов выживания гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при оксидативном стрессе (Tothova et al., 2007). Эти исследования продемонстрировали, что гемопоэтические клетки трансгенных мышей с инактивированными FoxO1, FoxO3 и FoxO4 содержали большее количество АФК, чем нормальные клетки, и повышенные уровни АФК могут быть нормализованы посредством назначения антиоксидантов.

Эти данные позволяют также предположить, что гены FoxO играют важную роль в регуляции клеточного цикла, поддерживая состояние покоя гемопоэтических стволовых клеток и сохраняя в течение длительного периода способность самообновления и репопуляции костного мозга, которые были недостаточными у мышей с дефицитом FoxO. Гены FoxO представляют собой еще один объект для модулирования белковых продуктов, которые могут сохранять или спасать ГСК от радиационно-индуцированного оксидативного стресса и повреждения ДНК. Дополнительные исследования показывают, что фактор транскрипции FoxO3 подавляет образование АФК в гемопоэтических стволовых клетках посредством стабилизации мутированного гена ATM, и это позволяет поддерживать пул ГСК. Потеря FoxO3 приводит к повышенному накоплению АФК и нарушению функции ГСК. Исследователи также наблюдали снижение экспрессии гена ATM и повышение экспрессии его мишени p16 в FoxO-дефицитных ГСК. Модель ATM-дефицитной мыши использовалась для демонстрации того, что повышение уровней АФК индуцирует ГСК-специфическое фосфорилирование митоген-активированной протеинкиназы p38 (p38 MAPK), что сопровождается недостаточным поддержанием состояния покоя ГСК (Ito et al., 2006). Ингибирование p38 MAPK способствует преодолению недостаточной способности ГСК к репопуляции и сохранению статуса покоя. Исследование молекулярных механизмов, регулирующих функцию и продолжительность жизни ГСК, будет иметь значение для разработки нового поколения методов лечения радиационных эффектов в гемопоэтической системе.

*Терапия стволовыми клетками*

(496) Число и качество ГСК, выживших после облучения, жизненно важны для восстановления гемопоэза и иммунитета. Спонтанное восстановление происходит, если ≥2% стволовых клеток и их предшественников интактны и способны к дифференцировке и репликации. Уменьшение числа ГСК ниже этой критической величины служит основанием для назначения заместительной терапии гемопоэтическими клетками (Fliedner et al., 2002). Возможность достижения гемопоэтического и иммунного восстановления через инъекции аутогенных или аллогенных стволовых клеток была доказана в ряде лабораторий при использовании экспериментальных животных с ОЛС (Chertkov, 2004).

(497) Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) являются негемопоэтическими, мультипотентными клетками-предшественниками, способными к имплантированию в костный мозг, легкие и мышцы необлученных животных. При тотальном облучении организма увеличивается приживляемость человеческих МСК в головном мозге, сердце, костном мозге и мышцах, как в пределах облученных участков, так и вне их. МСК, как человеческие, так и мышиные, иммуносупрессивны, однако у мышиных МСК отсутствует экспрессия главного комплекса гистосовместимости II класса (Francois et al., 2006). МСК снижают пролиферацию лимфоцитов в смешанных культурах лимфоцитов. Пролиферация лимфоцитов, индуцированная различными митогенами, заметно снижается в присутствии аутогенных или аллогенных МСК. Существенно то, что МСК секретируют большое количество цитокинов, хемокинов, внеклеточных матричных белков, а также вызывают развитие и дифференцировку ГСК *in vitro* и *in vivo*. Потенциальные возможности использования МСК включают поддержку стромы для достижения глубокого восстановления гемопоэза после трансплантации ГСК и воздействие на иммунный ответ (Le Blanc, 2003).

(498) Локальное облучение мышей, в дополнение к тотальному облучению, увеличивало хоминг МСК, введенных в поврежденные ткани и в ткани вне области локального облучения (Mouiseddine et al., 2007). Имеются данные, указывающие на повышенное число МСК с хомингом в тканях с тяжелыми мультиорганными поражениями в результате ОЛС у приматов (Chapel et al., 2003). Механизмы, следуя которым МСК осуществляют хоминг и внедрение, а затем миграцию через органоспецифический эндотелий, еще не определены. Представляется вероятным, что облученные (поврежденные) ткани, такие как сосудистые и костногомозговые ниши ГСК или ниши ЖКТ, экспрессируют специфические рецепторы/лиганды в градиенте, который облегчает аттракцию, прилипание и приживление МСК в поврежденном участке (Chamberlain et al., 2007). Как было отмечено выше, перенос в условия клиники будет чреват трудностями в связи с низкими уровнями приживления у взрослых животных и значительными межвидовыми различиями.

*Результаты лечения иммуносупрессии в эксперименте*

(499) Состояния пострадиационного иммунодефицита могут играть значительную роль в развитии как ранних реакций ткани (воспаление), так и отсроченных эффектов (повышенный риск инфекционных осложнений, фиброза,

злокачественных новообразований) (UNSCEAR, 2006; Wynn, 2008). Для восстановления полного набора функций иммунитета после развития радиационно-индуцированной лимфопении от умеренной до тяжелой требуются регенерация ГСК, выработка ранних предшественников тимоцитов (ETP) и непрерывное засевание ими компетентного тимуса (Bhandoola and Sambandam, 2006). Поскольку в настоящее время нет никаких эффективных способов лечения, разрешенных для клинического использования, от новых стратегий лечения требуется активизировать тимус-зависимую регенерацию Т-лимфоцитов. Наличие микросреды тимуса предполагает использовать другой подход для лечения иммуносупрессии. Попытка усилить засевание ранних предшественников тимоцитов и/или регенерацию Т-лимфоцитов в пределах микросреды может иметь заметный положительный эффект. Эпителиальные клетки тимуса (TEC) постоянно самовозобновляются, хотя сохраняется устойчивая их доля в субпопуляциях тимоцитов и, вероятно, они восприимчивы к воздействию экзогенных факторов GFs (Gray et al., 2006). Характер и степень пострадиационного иммунодефицита могут модифицироваться антиоксидантами, цитокинами и факторами роста, которые могут стимулировать регенерацию иммунитета посредством воздействия на ГСК костного мозга и/или на ранних предшественников тимоцитов, а также путем стимулирования восстановления и функционирования в пределах тимусной ниши (Rossi et al., 2007). Некоторые цитокины и иммуномодуляторы, такие как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-15, ИЛ-17, c-kit лиганд (KL), тимусный стромальный лимфопоэтический (TSLP) Flt-3 лиганд (FL), костные морфогенетические белки и фактор роста фибробластов FGF, ассоциируются с выживанием Т-лимфоцитов, пролиферацией, дифференцировкой, повышением тимопоэза, гомеостатической периферической экспансией и восстановлением функций Т-лимфоцитов. Однако немногие из этих препаратов дошли до клинических испытаний, поэтому вопрос о целесообразности клинического применения для стимуляции восстановления иммунной системы остается пока открытым.

*Цитокины и факторы роста*

(500) Метод профилактики, включающий использование фактора роста кератиноцидов (KGF) с целью стимулировать восстановление поврежденного эпителия в пределах тимусной ниши, был успешно применен в исследованиях на грызунах (Min et al., 2002). KGF, элемент кислотной группы KGF-7, вырабатывается геном TEC как в кортикальных, так и в медуллярных отделах. Рецептор KGF (KGF-7) экспрессируется на TEC и, в свою очередь, TEC реагируют на KGF и способствуют выживанию тимоцитов (Rossi et al., 2002). Логическая обоснованность использования KGF состоит в том, что ИЛ-7 вырабатывается *in situ* субпопуляцией TEC (Chung et al., 2001). В литературе описана эффективность профилактического назначения KGF на различных моделях трансплантатов костного мозга мышей. Предварительное применение KGF повышало тимопоэтическую способность мышей после конгенной или аллогенной пересадки костного мозга и после применения различных режимов кондиционирования (6,5–14,0 Гр или цитотоксическая терапия). У мышей, получавших KGF, наблю-

далось повышение частоты внутритимусных клеток, экспрессирующих транскрипты ИЛ-7, что позволяет предположить, что ось KGF-ИЛ-7 ответственна за посттрансплантационный тимопоэз и восстановление иммунитета.

(501) ИЛ-7 вырабатывается субпопуляцией TEC, а также клеток костного мозга и действует как стимул к пролиферации, выживанию и дифференцировке незрелых тимоцитов (Fry and Mackall, 2005). Использование ИЛ-7 для лечения облученных мышей приводило преимущественно к экспансии CD8+ Т-лимфоцитов и более быстрой нормализации отношения CD4/CD8. Дополнительные исследования показали, что у мышей, получавших ИЛ-7 в посттрансплантационном периоде, наблюдалось более быстрое восстановление клеточности тимуса, тимусных клеточных субпопуляций, периферических CD4+ клеток и улучшение антигенспецифичной функции Т- и В-лимфоцитов (Bolotin et al., 1996). Опыты на обезьянах показали, что применение ИЛ-7 для лечения умеренного снижения содержания CD4+ у макак, инфицированных вирусом иммунодефицита обезьян, приводило к повышению количества как CD4+, так и CD8+ Т-лимфоцитов и усиливало внутреннюю периферическую гомеостатическую экспансию (Fry et al., 2003; Moniuszko et al., 2004).

(502) Тимусный стромальный лимфопоэтический (TSLP) Flt-3 лиганд (FL), хотя и не включенный в клинические испытания для применения в лечении радиационно- или химиоиндуцированной иммуносупрессии, является существенным компонентом физиологической регуляции *in situ* гемопоэза и лимфопоэза, а также функционального иммунного ответа у индивида с лимфопенией. Использование FL в мышиных моделях для пересадки костного мозга позволяет предположить, что FL способен усиливать как тимуснезависимый гомеостаз, так и тимопоэтические механизмы для восстановления Т-лимфоцитов (Fry et al., 2004; Kennis et al., 2008). Кроме того, FL вызывает экспансию дендритных клеток и, таким образом, повышает управляемый антигеном периферический Т-клеточный гомеостаз. Фактически восстановление дендритных клеток может рассматриваться как событие, ограничивающее скорость эффективного периферического расширения гомеостаза (HPE).

*Антиоксиданты*

(503) Антиоксиданты оказывают стимулирующее действие на врожденный иммунитет после облучения в широком диапазоне доз. Глютатион (GSH) и его предшественники, такие как цистеин и N-ацетилцистеин, активируют лимфоциты и естественные киллеры (NK-клетки) после общего γ-облучения низкими дозами (0,5 Гр) (Kojima et al., 2002). Глютатион повышает синтез ИЛ-2 в лимфоцитах, что ведет к повышению пролиферации естественных киллеров и увеличению цитотоксической активности (Meydani, 1991). Металотионининдуцирующая терапия увеличивала относительное содержание нейтрофилов в периферической крови и стимулировала клетки селезенки к увеличению числа бляшкообразующих клеток у иммунизированных мышей после летальных доз γ-излучения (7–9 Гр) (Matsubara et al., 2000).

(504) Антиоксиданты, введенные перед облучением, оказывали стимулирующее действие на клеточно-опосредованный иммунитет у крыс. Дибунол

(Dibunole), введенный крысам перед облучением (6 Гр), ускорял восстановление тимусной секреторной функции, а также увеличивал клеточность тимуса и селезенки. Дибунол также усиливал иммуностимулирующий эффект Т-активина (препарат тимуса) у крыс после облучения, что приводило к снижению уровня кортикостероидов в крови (Гриневич и Мартыненко, 1995). Имеются данные, свидетельствующие о способности растительных антиоксидантов (женьшень) индуцировать пролиферацию лимфокин-активизированных киллеров (LAK) и выработку нескольких цитокинов (таких как ИЛ-1, И Л -6, IFN-γ и ИЛ-12), необходимых для восстановления гемопоэза. Было показано, что женьшень усиливает функцию Th1 путем вмешательства в радиационно-индуцированный ответ Th2 (UNSCEAR, 2009).

*Другие экспериментальные методы стимуляции восстановления иммунитета*

(505) Опыты на животных показали, что иммунизация и вакцинация могут значительно модифицировать пострадиационные Т-лимфоцитзависимые изменения иммунитета. Однако эффекты варьируют в зависимости от штамма и вида животного, антигена и типа реакции (Matsubara et al., 2000; Ina et al., 2005).

(506) Вакцины могут также стимулировать фагоцитарную активность нейтрофилов и бактерицидные свойства сыворотки крови облученных экспериментальных животных (Чертков, 2004). Противотуляремийные и противотуберкулезные вакцины БЦЖ снижают хромосомные аберрации в клетках костного мозга в ранние периоды после облучения (Андрющенко и др., 1996).

(507) Компоненты микробных клеток (полисахариды и липополисахариды) могут также вызывать пострадиационные иммуностимулирующие эффекты. Повышение пролиферации и миграции ГСК, ускоренная дифференцировка клеток и увеличение числа гемопоэтических очагов в костном мозге и селезенке приводят к менее тяжелой цитопении (Андрющенко и др., 1996). У облученных мышей глюкан (бета-1, 3-связанный полисахарид) стимулирует макрофаги к секреции цитокинов (ИЛ-1, TNF) и индуцированию выработки фактора роста гепатоцитов (HGFs) Т-лимфоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками. В результате глюкан смог значительно снизить уровень инфекций и существенно ускорить регенерацию костного мозга после облучения (Patchen et al., 1989). Точно так же димиколат гликолипид трегалозы (glycolipid trehalose dimycolate) способен усилить действие механизмов защиты хозяина от множества разнообразных микроорганизмов и увеличить продолжительность жизни после общего облучения (Giambarresi and Walker, 1989).

### 3.3.2. Пищеварительная система

(508) Наше понимание комплексных патогенетических механизмов, которые приводят к развитию радиационно-индуцированного повреждения кишечника, за последние 20–30 лет значительно улучшилось. Была проведена обширная предклиническая и клиническая оценка фармакологических соединений, моди-

фикаторов биологических реакций, пищевых добавок и типов диеты, как стратегических подходов к предотвращению лучевой энтеропатии. Однако, несмотря на подающие надежды результаты, полученные при использовании этих подходов на предклинической стадии, очень немногие из них стали широко применяться в клинической практике, как было показано в нескольких клинических обзорах, подготовленных с использованием фактических данных (Benson et al., 2004; Rubenstein et al., 2004; Feyer et al., 2005; Maranzano et al., 2005; Keefe et al., 2007).

(509) Профилактические методы, направленные на предотвращение радиационного поражения нормальной ткани, разделяются на две концептуально различные категории: (а) стратегии, которые способны вмешаться в специфические механизмы лучевого поражения (например, антиоксиданты, акцепторы свободных радикалов и другие цитопротекторные средства) и (б) стратегии, нацеленные на модулирование различных патофизиологических, клеточных или молекулярных характеристик ткани для повышения ее устойчивости к излучению или способности к репарации.

*Антиоксиданты, акцепторы свободных радикалов и цитопротекторные средства*

(510) Доклинические исследования применения генной терапии демонстрируют, что MnSOD может снизить уровень радиационного повреждения пищевода (Epperly et al., 1999; Stickle et al., 1999). Имеются также некоторые предположения, что SOD может оказывать радиопротекторное действие на кишечник (Guo et al., 2003).

(511) Как показали доклинические испытания, акцептор свободных радикалов амифостин защищает как тонкий, так и толстый кишечник (Ito et al., 1986; Carroll et al., 1995); по данным клинических исследований можно также предполагать, что амифостин предохраняет желудочно-кишечный тракт от радиационно-индуцированного повреждения (Athanassious et al., 2003; Kouvaris et al., 2003). Интересно отметить, что применяемый местно амифостин защищает тонкую кишку крыс от повреждения после локального облучения (Delaney et al., 1994a), а клинические исследования показали, что внутриректальная инстилляция амифостина за 30 мин до облучения простаты обеспечивает защиту от лучевого проктита (Ben-Josef et al., 2002; Menard et al., 2003). Очевидно, что проведение рандомизированных исследований более широкого масштаба с местным применением амифостина можно считать обоснованным.

(512) Согласно опубликованным данным, ряд других антиоксидантов, акцепторов свободных радикалов и цитопротекторных соединений способны модулировать ответы на облучение кишечника у животных, но они еще не прошли стадию систематических клинических испытаний. Примерами таких антиоксидантов являются препарат L-цистеин, рибоза-цистеин, стимулирующий биосинтез глютатиона (Rowe et al., 1993; Caroll et al., 1995), тиризалад (tirizalad) и другие ингибиторы пероксидации (Delaney et al.,1992; Felemovicius et al., 1998; Bonsack et al., 1999 ), а также витамины A и E (Caroll et al., 1995; Felemovicius et al., 1995; Beyzadeoglu et al., 1997).

*Простагландины*

(513) Простагландины и другие модификаторы активности циклооксигеназы или компотенты каскада арахидоновой кислоты активно исследовались в качестве кишечных радиопротекторов. Точные механизмы цитопротектного действия этих соединений все еще не поняты до конца. Простагландин E2, энпростил (enprostil, аналог простагландина E2) и мизопростол (misoprostol, аналог простагландина E1) защищают кишечник от радиационного воздействия, как было показано в моделях на животных (Hanson and Thomas, 1983; Tomas de la Vega et al., 1984; Keelan et al., 1992; Delaney et al., 1994b). В ходе ограниченного по масштабу, но интересного клинического исследования применение свечей мизопростола эффективно облегчало симптомы острой лучевой проктопатии у больных, получающих радиотерапию по поводу рака простаты (Khan et al., 2000).

*Цитокины, факторы роста и хемокины*

(514) Многие доклинические исследования показывают, что профилактическая или терапевтическая модуляция цитокинов или рецепторов цитокинов может способствовать уменьшению радиационного повреждения кишечника. Однако, чтобы оценить модуляцию цитокинов в отношении эффективности, токсичности и дифференциальной защиты, предстоит еще провести клинические испытания.

(515) Относительно интерлейкинов (ИЛ) доклинические данные указывают на наличие защитного воздействия ИЛ-1 (Wu and Miyamoto, 1990; Hancock et al., 1991), ИЛ-7 (Welniak et al., 2001) и ИЛ-11 (Potten, 1995, 1996; Orazi et al., 1996). Локальная (внутриполостная) аппликация ИЛ-11 представляется перспективным подходом, благодаря которому можно избежать системной передозировки этого цитокина и в то же время сохранить защитное воздействие на кишечник (Boerma et al., 2007).

(516) Согласно данным опытов на животных, ангиогенные факторы роста, например, кислый фактор роста фибробластов (aFGF, FGF-1), основной фактор роста фибробластов (bFGF, FGF-2) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) защищают от острого облучения тонкий кишечник (Okunieff et al., 1998; Paris et al., 2001). Хотя эти цитокины могут оказывать некоторое защитное действие, использование ангиогенных факторов роста в ситуации с лечением рака является проблематичным в связи с опасениями по поводу стимуляции роста опухоли.

(517) Факторы роста кератиноцитов KGF-1 (FGF-7) и KGF-2 (FGF-10) были исследованы как потенциальные радиопротекторы. KGF-1 определенно способствует снижению острого кишечного радиационного повреждения в опытах на животных (Khan et al., 1997; Farrel et al., 1998). В большинстве случаев благоприятное воздействие KGF, вероятно, связано с их промотирующим воздействием на рост эпителия. В отличие от aFGF и bFGF, которые активируют несколько FGF-рецепторов, KGF активирует, главным образом, рецептор FGFR2IIIb на эпителиальных клетках и поэтому может обладать большей специфичностью к мишенной клетке.

(518) Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF-β1) является предметом особенно интенсивного исследования в связи с его фиброгенными свойствами. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования указывают на существенную роль, которую играет TGF-β1 в радиационно-индуцированном фиброзе во многих органах, включая кишечник. Доклиническое исследование продемонстрировало непосредственную механистическую роль TGF-β1 в развитии радиационно-индуцированного фиброза кишечника, а также потенциал стратегии против TGF-β1, направленной на снижение отсроченной радиоэнтеропатии (Zheng et al., 2000b). Существенные усилия предпринимаются в настоящее время для разработки ингибиторов малых молекул TGF-β1 и сигнализации TGF–TGF-β1 (Boerma et al., 2008b).

(519) Данные доклинических исследований свидетельствуют о том, что другие цитокины могут рассматриваться в качестве модификаторов ответа кишечника на облучение. Следовательно, фактор стволовой клетки (SCF), фактор роста тучной клетки, c-Kit лиганд, гормон роста (GH), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) и определенные хемокины (цитокины со способностью индуцировать направленную миграцию клеток, таких как воспалительные клетки, к пораженным участкам ткани) также обладают способностью защищать кишечник от острого радиационного поражения (Arango et al., 2001; Howarth et al., 1997; Leigh et al., 1995; Silver et al., 1999; Vazquez et al., 1999). Возможности использования потенциала этих медиаторов в качестве модификаторов реакции на облучение кишечника в клинической практике все еще не изучены.

*Энтеротрофическая стратегия*

(520) В течение долгого времени сохранялся интерес к использованию энтеротрофических методик (т. е. средств, которые поддерживают рост слизистой кишечника) с целью снижения радиационного повреждения кишечника. Целью такого подхода является повышение резистентности кишечной слизистой оболочки к радиационному поражению и/или повышение ее способности к восстановлению после облучения. Энтеротрофические методы с их потенциалом защиты кишечника от радиационного поражения включают некоторые цитокины, пептидные гормоны ЖКТ, разнообразные питательные вещества.

(521) Элементные диеты демонстрируют свои энтеропротектные свойства в исследованиях на животных, но результаты клинических испытаний оказались неоднозначными (Douglass et al., 1978; Brown et al., 1980; Foster et al., 1980; McArdle et al., 1986; Craighead and Young, 1998). В 1970–1980 гг. наблюдался значительный интерес к применению элементных диет в качестве средства защиты кишечника от воздействия радиации, но в настоящее время интерес снизился из-за стоимости, проблем с логистикой и соблюдением режима, а также по причине неоднозначности клинических результатов.

(522) Некоторые питательные вещества, такие как клетчатка, жирные кислоты с короткой цепью, аминокислоты глютамин и аргинин, усиливают рост кишечной слизистой оболочки и снижают радиационные эффекты в тонком кишечнике по данным доклинических и в некоторых случаях клинических исследований. Из них полунезаменимая аминокислота глютамин привлекла наиболь-

шее внимание. В соответствии с результатами некоторых доклинических исследований (Klimberg et al., 1990; Campos et al., 1996) глютамин поддерживает структуру слизистой оболочки и ее восстановление, снижает радиационное повреждение кишечника, хотя в некоторых случаях такой эффект отсутствовал (McArdle, 1994; Hwang et al., 2003). Однако данные, полученные в результате широкомасштабного рандомизированного клинического испытания, показали, что глютамин не оказывал никакого действия на острое радиационное повреждение кишечника у больных, получавших радиотерапию на тазовую область (Kozelsky et al., 2003).

(523) Многочисленные желудочно-кишечные пептидные гормоны способны оказывать сильный энтеротрофический эффект. Эта категория включает гормон роста, нейротензин, холецистокинин, бомбезин и пептид YY. В то время как эти пептиды оказывают защитное воздействие при различных типах повреждения кишечника, они еще не прошли систематическое тестирование применительно к радиационным поражениям. В настоящее время исследуются энтеротропротективные свойства энтеротрофического пептидного гормона, глюкагон-подобного пептида-2 (GLP-2) и его синтетических аналогов. Доклинические результаты применения GLP-2 в случаях радиоэнтеропатии, хотя при этом использовалась модель однократной дозы, вызывают оптимизм (Booth et al., 2004; Torres et al., 2007), особенно когда назначение происходит перед облучением.

*Противовоспалительные стратегии*

(524) Несмотря на то что общепринятое использование термина «лучевой энтерит» подразумевает воспалительную составляющую, использование традиционных противовоспалительных препаратов с целью снижения радиоэнтеропатии оказалось в целом разочаровывающим. Ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин), противовоспалительное средство с антитромбоцитарными свойствами, может оказывать некоторый положительный эффект при радиационном повреждении кишечника (Mennie et al., 1975), тогда как другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) определенно не оказывают защитного действия (Stryker et al., 1979). Сульфасалазин может быть умеренно эффективным в отношении снижения острых радиационно-индуцированных побочных влияний на кишечник (Kilic et al., 2000). Интересно отметить, что дериваты салициловой кислоты, разработанные специально для лечения воспалительных заболеваний кишечника, не только неэффективны, но и, возможно, даже вредны в случаях использования для профилактики острого радиационного повреждения кишечника (Freund et al., 1987; Baughan et al., 1993; Martenson et al., 1996; Resbeut et al., 1997). Применяемые местно в виде клизм, эти соединения также не оказывают никакого действия на хронический лучевой проктит (Baum et al., 1989). Иммуномодулятор оразипон (orazipone), с другой стороны, действительно уменьшал радиационно-индуцированное поражение после локального облучения крыс, хотя точный механизм, с помощью которого этот иммуномодулятор широкого действия и локального применения снижает радиоэнтеропатию, остается невыясненным (Boerma et al., 2006). Возможно, средства, которые бу-

дут разработаны в будущем с целью воздействия на специфические аспекты воспалительного процесса, могут оказаться более эффективными в отношении модифицикации реакции кишечника на облучение.

*Модуляция внутриполостного содержимого*

(525) Модификация различных внутриполостных факторов, особенно бактерий, желчи и секреции поджелудочной железы, исследовалась в течение многих лет с точки зрения возможности их использования в качестве средств для уменьшения радиационного поражения кишечника. Объединенные данные исследований, включающие облучение стерильных (безмикробных) животных, «дезинфекцию» животных различными бактерицидными добавками и пробиотические методы лечения, свидетельствуют о том, что поддержание сбалансированной бактериальной флоры вместо попыток максимально уменьшить присутствие бактерий в организме может оказаться оптимальным подходом для минимизации радиационного повреждения кишечника (Salminen et al., 1988).

(526) Из разнообразных внутриполостных факторов ферменты поджелудочной железы оказывают наиболее выраженное влияние на острое радиационное повреждение кишечника. Ослабление у животных секреции ферментов поджелудочной железы хирургическими или диетическими методами уменьшает острое повреждение слизистой и возможное развитие кишечного фиброза в будущем (Morgenstern et al., 1970; Rachootin et al., 1972; Hauer-Jensen et al., 1985). Кроме того, доклинические исследования показывают, что ослабление экзокринной функции поджелудочной железы, вызванное применением синтетического аналога рецептора соматостатина, октреотида (octreotide), заметно снижает раннюю и позднюю лучевую энтеропатию (Wang et al., 1999, 2001). Октреотид исключительно хорошо переносится человеком, и вследствие его мощного ингибирующего действия на желудочно-кишечную секрецию и моторику его назначают больным с трудноизлечимой диареей после применения химиотерапии, кроме того, было описано его благоприятное воздействие на больных, получающих радиотерапию (Yavuz et al., 2002). Важно то, что октреотид оказывает противоопухолевое и антиангиогенное действие (Weckbecker et al., 1992a, b, 1994; Patel et al., 1994), так что опасения по поводу возможности защиты от опухоли либо небольшие, либо совсем отсутствуют. Следовательно, поскольку защитное действие октреотида, вероятно, ограничивается тонким кишечником, он является особенно перспективным кандидатом на роль радиопротектора кишечника в клинической практике.

*Модуляция дисфункции эндотелия*

(527) Назначение традиционных антикоагулянтов, таких как гепарин, варфарин (warfarin) или ацетилсалициловая кислота, обеспечивает некоторую, хотя и неустойчивую, защиту от радиационно-индуцированного поражения в определенных органах, включая кишечник. Последние доклинические исследования показывают, что ингибирование индуцированной аденозиндифосфатом агрегации тромбоцитов или прямое ингибирование тромбина уменьшают острое и хроническое радиационно-индуцированное поражение кишечника у крыс

(Wang et al., 2002a, 2004). Исследуются стратегии, направленные на восстановление локальных эндотелиальных антикоагулянтных свойств, временно замещающих «естественный антикоагулянт», активированный протеин C, или на блокирование эффектов тромбина, которые опосредованы его клеточным рецептором, т. е. рецептором 1, активированным протеиназой (PAR-1).

(528) Имеются убедительные данные в пользу применения статинов для уменьшения частоты и/или тяжести радиоэнтеропатии. Доклинические исследования, выполненные в двух разных лабораториях, показали, что статины снижают отсроченную радиоэнтеропатию, а также, хотя и в меньшей степени, острую лучевую реакцию кишечника (Haydont et al., 2007; Wang et al., 2007b). Кроме того, клиническое исследование выявило, что применение статинов в сочетании с радиотерапией тазовой области приводит к снижению радиационного повреждения прямой кишки (Irwin et al., 2006). Возможно, другие соединения, которые снижают активность редуктазы HMG-CoA (3-гидрокси-3-метилглютарил-коэнзим A) через другие механизмы, например, аналог витамина E, γ-токотриенол, могут усилить эффективность статинов как действенных модификаторов радиационного ответа.

*Нейроиммуномодуляция*

(529) Взаимодействия между нервной системой тонкого кишечника и различными типами клеток в стенке кишечника регулируют радиационно-индуцированное развитие воспаления и фиброза в кишечнике. Можно предполагать, что сенсорные (афферентные) нервы кишечника особенно важны с точки зрения этого нейроиммунного взаимодействия. Данные нервы ранее считались лишь проводниками стимулов от периферии к ЦНС или к периферической нервной системе. Однако в настоящее время точно установлено, что сенсорные нервы также выполняют важные локальные эффекторные функции во многих органах, особенно в кишечнике. Через взаимодействия с эпителиальными и иммунными клетками, особенно тучными клетками, сенсорные нервы участвуют в поддержании целостности кишечной слизистой оболочки и в формировании адекватной реакции на воздействие радиации. Клинические исследования и опыты на животных указывают на вовлеченность субстанции P, выделяемой чувствительными нервами, в реакцию кишечника на радиационное воздействие (Christensen and Haley, 1968; Esposito et al., 1996; Forsgren et al., 2000; Hockerfelt et al., 2000), а назначение антагонистов рецептора нейрокинина-1 снижает тяжесть некоторых проявлений желудочно-кишечной лучевой патологии (Alfieri and Gardner, 1998; Esposito et al., 1998). Результаты исследования, проведенного с использованием модели генетически модифицированных животных и модификаторов фармакологического ответа, показали, что тучные клетки и сенсорные нервы защищают от острого кишечного поражения и что два основных нейропептида, выделяемых сенсорными нервами, оказывают антагонистическое действие, а именно субстанция P усиливает остроту кишечной лучевой реакции, тогда как пептид, связанный с геном кальцитонина (calcitonin gene-related peptide), снижает ее (Zheng et al., 2000; Wang et al., 2006 a, b).

*Меры, предпринимаемые до облучения, на случай радиационной аварии или акта радиационного терроризма*

(530) Радиопрофилактические или радиопротекторные меры, принимаемые до облучения, относятся к видам помощи, которые либо повышают резистентность и/или толерантность нормальных тканей к воздействию радиации, либо вмешиваются непосредственно в начальные радиохимические события. Меры такого рода являются приоритетными для военнослужащих, специалистов оперативного реагирования, спасателей и ликвидаторов. Существует значительное совпадение перечисленных выше мер с мерами медицинского характера, разработанными для ситуаций, являющихся следствием радиационных аварий или радиационного терроризма. В дискуссии, приводимой ниже, делается акцент на соединениях, которые показали себя особенно обнадеживающими в отношении радиационных повреждений кишечника после общего облучения тела. Применяемые до облучения средства, проявившие способность влиять на уровень радиационного поражения кишечника, включают антиоксиданты, акцепторы свободных радикалов и цитопротекторы, с одной стороны, и энтеротрофические стратегии – с другой.

(531) Среди пищевых антиоксидантов наибольший интерес вызывало применение витамина А (Beyzadeoglu et al., 1997) и витамина Е (токолы) (Empey et al., 1992; Felemovicius et al., 1995; Kumar et al., 2002a). Особый интерес к токолам объясняется их мощными радиопротекторными свойствами. У 8 естественных токолов (токоферолы: α, β, γ и δ; токотриенолы α, β, γ и δ) отмечены различные антиоксидантные свойства, а также различная аффинность к эндотелиальным клеткам и различные способности ингибировать ферментную гидроксил-метил-глютарил-коэнзим-А редуктазу (HMG-CoA). Самыми перспективными токолами в настоящее время являются γ-токотриенол (GT3) и δ-токотриенол, каждый из которых демонстрирует значительную активность в качестве ингибиторов HMG-CoA редуктазы (Kumar et al., 2009). γ-токотриенол (GT3) обеспечивает защиту от радиационного поражения гемопоэза, кишечника и сосудов, ФИД составляет примерно 1,3. Продолжаются исследования комбинации γ-токотриенола (GT3) с ингибитором фосфодиэстеразы, пентоксифиллином и/или с другими классами ингибиторов HMG-CoA редуктазы, демонстрирующими эффективное снижение радиоэнтеропатии в доклинических и клинических исследованиях.

(532) Ряд низкомолекулярных соединений, которые имитируют эффекты супероксидисмутазы (SOD) и/или каталазы, разрабатываются в качестве радиопротекторов, и при этом они демонстрируют свойства, которые помогут им стать эффективными средствами радиопротекции, однако их способность защитить в случае летального поражения кишечника в результате облучения всего тела еще предстоит определить (Kumar et al., 1988; Rong et al., 1999; Vujaskovic et al., 2002a).

(533) Другие прошедшие тестирование антиоксидантные соединения включают пробукол (probucol) – антиоксидант, который ингибирует формирование перекисей и защищает кишечник при системном или внутриполостном введении у крыс (Bonsack et al., 1999). Мелатонин снижает летальность после общего облучения тела и защищает от радиационно-индуцированного поражения

кишечника, возможно, благодаря его радикал-нейтрализующим свойствам, стимулирующему влиянию на антиоксидантные ферменты и активации репарации клеточной ДНК (Vijayalaxmi et al., 1999; Monobe et al., 2005).

(534) Во многих исследованиях оценена модификация активности циклооксигеназы (COX) или компонентов каскада арахидоновой кислоты в контексте реакций на облучение в нормальных тканях, включая кишечник. В исследовании на животных ингибирование COX2 защищает кишечник от радиационного поражения (Keskek et al., 2006), подобно простагландину Е (PGE), его синтетическим аналогам и PGE (Hanson and Thomas, 1983; Tomas de la Vega et al., 1984). Пероральный прием энпростила (аналог PGE2) или внутриполостное введение мизопростола (аналог PGE1) также защищает от радиационной энтеропатологии (Keelan et al., 1992; Delaney et al., 1994b). Мизопростол и аналог простациклина (илопрост) оказывали токсическое влияние при использовании по отдельности, но сочетание двух соединений обеспечивало синергичную защиту от облучения и снижение радиотоксичности (Kumar et al., 1997).

(535) Было показано, что некоторые факторы роста (GF) и хемокины уменьшают повреждение кишечника, вызванное радиотерапией. Например, ИЛ-1α, ИЛ-1β, тедуглютид (Teduglutide), TGF-β3, ИЛ-11 и генистеин (genistein) оказывают некоторое радиопротектное действие у мышей (Wu and Miyamoto, 1990; Hancock et al., 1991; Potten, 1995; Potten et al., 1997). ИЛ-7, который играет критическую роль в развитии В- и Т-лимфоцитов, а также влияет на функцию зрелых NK-клеток и моноцитов/макрофагов, защищает интраэпителиальные лимфоциты (IELs) от апоптоза (Yada et al., 2001). Он может также защищать от радиационных эффектов компартмент-стволовых клеток кишечника (Welniak et al., 2001). ИЛ-15, цитокин, который экспрессируется эпителиальными, стромальными и иммунными клетками, способствует выживанию интраэпителиальных лимфоцитов, ингибирует экспрессию ИЛ-8 и моноцитарного хематаксического белка-1 (monocyte chemoattractant protein 1) (MCP1) (Lai et al., 1999; Lugering et al., 1999) и стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток (Reinecker et al., 1996). Хотя эффекты ИЛ-15 систематически не изучались применительно к случаям радиационных поражений, показано, что он обеспечивает существенную степень защиты от токсичного воздействия на кишечник химиотерапевтического средства иринотекана (irinotecan) (CPT-11), известного своим воздействием на ЖКТ, главным образом, тем, что вызывает дозолимитирующую диарею (Cao et al., 1998).

(536) Ангиогенные факторы роста aFGF, bFGF и VEGF действуют как радиопротекторы в тонкой кишке у мышей, подвергшихся общему облучению (Okunieff et al., 1998; Paris et al., 2001). Механизмы этой защиты не ясны. Многие описанные эффекты bFGF включают защиту эндотелиальных клеток от апоптоза, эффективное восстановление повреждений ДНК, повышение пролиферации и восстановление кишечного эпителия. Остается выяснить, является ли энтеропротектный эффект bFGF в основном результатом прямого воздействия на эпителиальные клетки (Houchen et al., 1999), или вторичным относительно снижения уровня апоптоза эндотелиальных клеток (Paris et al., 2001), или результатом сочетания этих двух эффектов.

(537) Прямые энтеротрофические факторы роста, например, рекомбинантный фактор роста кератиноцитов-1 человека (KGF1), вводимый мышам перед общим облучением или облучением кишечника, приводил к повышению выживаемости кишечных крипт и $LD_{50}$ (Khan et al., 1997; Farrell et al., 1998).

*Меры защиты от радиационного поражения кишечника после облучения*

(538) Средства, применяемые после облучения, вмешиваются в ход событий, предотвращая или уменьшая прогрессирование лучевого поражения и/или способствуя окончательному разрешению и/или восстановлению после него. В случае катастрофы и ситуаций с массовыми жертвами необходимы средства, которые эффективны при применении в течение от нескольких часов до нескольких дней после облучения. По сравнению с изобилием препаратов, которые демонстрируют способность надежно защитить кишечник при приеме перед облучением, список средств, оказывающих защитное воздействие после облучения, значительно короче.

(539) Модификации внутриполостного содержимого, особенно бактерий и ферментов поджелудочной железы, исследовались в качестве средств снижения интестинальной патологии после облучения. Лечение животных антибиотиками от аэробной флоры кишечника после облучения увеличивает выживаемость (Mastromarino and Wilson, 1976a, b). Напротив, применение антибактериальных препаратов, подавляющих анаэробную флору, может быть вредным в случаях общего облучения, и их следует избегать. Было доказано, что осторожный выбор режима антибиотикотерапии помогал при лечении собак, облученных в летальных дозах (Kumar et al., 2002b). Сочетание перорального и парентерального применения антибиотиков может уменьшить бактериальную транслокацию и обеспечить значительный защитный эффект. Вероятно, в клинических условиях надлежащий баланс бактериальной флоры является наиболее важной проблемой с точки зрения снижения радиационного поражения. Представляют интерес пробиотические методы лечения, позволяющие усилить сопротивляемость кишечника к облучению и/или минимизировать радиационное поражение кишечника (Salminen et al., 1988; Urbancsek et al., 2001).

(540) Латентный период, предшествовавший развитию радиационно-индуцированных язв и ректальной обструкции у крыс после применения $LD_{90}$ = 200/сут в дозе 23 Гр на нисходящую ободочную кишку, был значительно продлен при использовании синтетической диеты с низким молекулярным весом или травяным слабительным, применяемым постоянно после облучения (Trott et al., 1986). Действие тетрахлородекаоксида (TCDO, агента, предложенного для стимуляции регенерации) на хроническое лучевое повреждение было изучено при использовании в различное время и в различных количествах после облучения (Breiter et al., 1989; Sassy et al.,1991). Применение TCDO до наступления периода острой реакции приводило к продлению латентного периода. Когда TCDO применяли в самых больших количествах, в начале хронической фазы, наблюдалось повышение уровня выживаемости. Отмечались очевидные признаки более эффективного заживления повреждений слизистой, подтвержденные эндоскопически и гистологически. Эти исследования раскрыли возможности специаль-

ных диет и перспективных препаратов, используемых после облучения для задержки и снижения проявлений отдаленного тяжелого повреждения кишечника.

(541) Ряд исследований с конца 1960-х и начала 1970-х гг. продемонстрировали на собаках, что снижение внутриполостного содержания ферментов поджелудочной железы уменьшило летальность после облучения кишечника (Morgenstern and Hiatt, 1967; Sokol et al., 1967; Morgenstern et al., 1970; Rachootin et al., 1972). Наиболее перспективным подходом к снижению секреции поджелудочной железы у людей является назначение синтетических аналогов рецептора соматостатина. Аналоги соматостатина являются «универсальными желудочно-кишечными ингибиторами» и используются для лечения широкого круга гастроэнтерологических заболеваний. Вследствие их сильного ингибирующего воздействия на секрецию, применение аналогов соматостатина приводит к «фармакологической реверсивной экзокринной панкреатэктомии». Эти препараты чрезвычайно хорошо переносятся больными, максимальная переносимая доза у человека не была достигнута. Ввиду многообещающих результатов доклинических и клинических испытаний аналога октреотида (аналог соматостина), модификатора повреждения кишечника после местного облучения, существует интерес к разработке аналогов соматостатина для использования в этих же целях (Fu et al., 2009).

(542) Полипептидное соединение CBLB502, полученное из Salmonella flagellin, связывается с Toll-подобным рецептором 5 (TLR5) для активации сигнала через ядерный фактор κB (NF-κB). Активация NF-κB влияет на p53 и индуцирует цитопротекторные цитокины и другие факторы (ингибиторы апоптоза, факторы, нейтрализующие свободные радикалы). В соответствии с данными публикаций, CBLB502 оказывает защитное действие в случае летальных поражений пищеварительной и кроветворной системы у мышей и человекообразных обезьян после общего облучения. CBLB502 повышает выживаемость после введения за 24 часа до облучения, а также спустя 1 час после облучения (Burdelya et al., 2008).

(543) ИЛ-11, в дополнение к его гемопоэтическим и иммуномодулирующим эффектам, используется как средство для защиты и восстановления слизистой оболочки ЖКТ. Назначение ИЛ-11 защищает кишечник от эффектов общего облучения мышей (Potten, 1995, 1996; Orazi et al.,1996). Несмотря на эти обнадеживающие результаты доклинических исследований, системному назначению ИЛ-11 у людей препятствуют тяжелые побочные эффекты, включающие задержку жидкости в организме и мультисистемную органную недостаточность. Напротив, пероральный прием покрытого оболочкой рекомбинантного человеческого ИЛ-11 (rhIL-11) позволяет избежать системного поступления и, таким образом, не приводит к токсичности, наблюдаемой при системном назначении (Tseng et al., 2000; Cotreau et al., 2004). Недавнее исследование продемонстрировало существенный защитный эффект от радиационного поражения кишечника, когда рекомбинантный ИЛ-11 человека вводили 1 раз в день непосредственно в просвет тонкой кишки крыс (Boerma et al., 2007). Показано, что пероральный прием растворимой в кишечнике формы ИЛ-11 может также стать перспективной лучевой контрмерой.

### 3.3.3. Репродуктивная система

(544) Модификация реакции репродуктивной системы у животных была исследована с использованием гормональных средств, антиоксидантов и акцепторов радикалов, но использование одних гормональных средств исследовалось только у людей.

*Мужская репродуктивная система.*
*Сигнализация клетки и гормональная манипуляция*

(545) Подавление гонадотропинов ацетатом медроксипрогестерона во время химиотерапии в сочетании с лучевой терапией не способствовало восстановлению количественных характеристик спермы и не нормализировало показатели теста на фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), который использовался при определении количественных характеристик спермы у больных, у которых такие данные отсутствовали. Действительно, по сравнению с контрольной группой эти показатели оказывались пониженными у пациентов, которым параллельно проводилась гормональная супрессия (Fossa et al., 1988). Агонист GnRH плюс антиандроген (ципротерон ацетат, cyproterone acetate) использовался как во время курса радиотерапии, так и после него при дозе на гонады в 0,2 Гр, что способствовало спонтанному восстановлению параметров спермы у всех контрольных пациентов в течение двух лет (Brennemann et al., 1994). Единственная попытка восстановить сперматогенез, используя стероидную гормональную супрессию после цитотоксической терапии, оказалась неудачной (Thomson et al., 2002). Семь мужчин со вторичной азооспермией после химиотерапии в больших дозах и/или радиотерапии по поводу лейкоза или лимфомы в детстве принимали лечение ацетат-медроксипрогестероном в сочетании с тестостероном в целях подавления гонадотропина и, вероятно, интратестикулярного тестостерона спустя многие годы после противораковой терапии. Ни у одного из этих мужчин не восстановилась продукция спермы в течение 24-недельного наблюдения после прекращения гормональной терапии.

(546) В обзорной публикации (Meistrich and Shetty, 2008) рассмотрено использование гормональной супрессии для сохранения репродуктивной функции у мужчин, получавших радиотерапию и другие цитотоксические методы лечения (табл. 3.1). В работе показано, что супрессия уровней гонадотропина и интратестикулярного тестостерона с использованием тестостерона до или во время облучения крыс способствовала последующему восстановлению сперматогенеза (Schlappack et al., 1988). Интенсивное восстановление также наблюдалось при использовании эстрадиола или антагониста GnRH после 6 Гр (Shetty et al., 2004). Однако при использовании эстрогена у облученных крыс интенсификации восстановления не наблюдалось (Morris et al., 1988). Одна группа исследователей опубликовала данные о том, что применение агониста GnRH сокращало время восстановления сперматогенеза у облученных собак (Nseyo et al., 1985). Однако у макак при использовании после облучения терапии антагонистом GnRH не наблюдалось стимуляции восстановления сперматогенеза (Kamischke et al., 2003; Boekelheide et al., 2005). Meistrich et al. (2000) предпо-

ложили, что предотвращение выраженной блокады дифференциации выживших стволовых сперматогониев в тестикулах крыс после воздействия цитотоксических веществ было механизмом, посредством которого гормональная супрессия предположительно защищала сперматогенез от токсического воздействия, однако данный механизм является видоспецифическим. Облучение крыс вызывало длительную задержку дифференциации сперматогониев (Meistrich et al., 1999).

(547) Контрольные крысы и крысы, получавшие терапию эстрадиолом с тестостероном, были облучены нейтронами высокой энергии в дозах 0,7–2,7 Гр (Wilson et al., 1999). Восстановление сперматогенеза было оценено спустя 9 недель после облучения по таким критериям, как вес тестикул, число сперматозоидов и индексы репопуляции канальца. Более значительное восстановление сперматогенеза наблюдалось для всех конечных точек с показателем ФИД, приблизительно равным 2 для крыс, получавших эстрадиол вместе с тестостероном, по сравнению с облученными крысами, которым давали холестерол. Величины ФИД были сопоставимы при использовании как нейтронов, так и γ-излучения в ранее проведенных исследованиях (Kurdoglu et al., 1994), что указывало на то, что кислород, тиолы и репарация повреждений ДНК вряд ли участвуют в защитном действии гормональной терапии.

(548) Сфингозин-1-фосфат (S1P) ингибирует активацию каспаз, которые задействованы в апоптозе после повреждения клетки, и, следовательно, может защитить от радиационно-индуцированного повреждения. Интратестикулярные инъекции S1P за 1–2 часа до облучения (0,5 Гр) не обеспечивали защиту от быстрой гибели половых клеток у мышей по данным измерений *in situ* маркировки концов фрагментированной ДНК через 16 часов после облучения (Otala et al., 2004). Однако через 21 день количество первичных сперматоцитов и сперматогониев в фазе G2 было выше в тестикулах, получивших S1P-терапию, по сравнению с тестикулами, к которым применялось инертное вещество, что указывало на способность S1P защищать ранние сперматогонии, тогда как численности популяций сперматид были аналогичными. Авторы пришли к выводу, что S1P, вероятно, частично (16–47%) предохраняет половые клетки яичек от пострадиационной гибели клеток.

*Антиоксиданты*

(549) Способность витамина А, растворенного в соевом масле, предохранять сперматогониальные клетки от гибели, вызванной инкорпорированными радионуклидами, была исследована на мышах (Harapanhalli et al., 1994). Исследованные радиохимические вещества включали ДНК-связанный $^{125}$IdU, H$^{125}$IPDM и альфа-излучатель цитрат $^{210}$Po. Само соевое масло обеспечивало существенную и равную защиту от эффекта Оже $^{125}$IdU (связанного с ДНК и сопоставимого с эффектом излучений с высокой ЛПЭ), а также от эффектов излучения с низкой ЛПЭ локализованного в цитоплазме H$^{125}$IPDM. Фактор изменения дозы (ФИД) составлял 3,6±0,9 и 3,4±0,9 соответственно. Защита, обеспечиваемая соевым маслом против эффектов 5,3 МэВ альфа-частиц, излучаемых $^{210}$Po, была также значительной (ФИД = 2,2±0,4). Наличие витамина А

в масле еще более усиливало защиту от действия $^{125}$IdU (ФИД = 4,8±1,3) и H$^{125}$IPDM (ФИД = 5,1±0,6), однако никакого повышения защиты от действия альфа-частиц не было замечено. Авторы заключили, что характер механизма, посредством которого связанные с ДНК излучатели Оже наносят биологическое повреждение, является в основном косвенным.

(550) RP-1, травяной препарат из Podophyllum hexandrum, который, как уже сообщалось, обеспечивал защиту против общего летального гамма-облучения (10 Гр), был изучен в отношении лучевой защиты сперматогенеза у мышей (Samanta and Goel, 2002; Samanta et al., 2004). Назначение RP-1 за 2 часа до облучения вызывало значительное увеличение веса тестикул, репопуляцию канальцев, числа покоящихся первичных сперматоцитов, индекса выживаемости стволовых клеток, количественных показателей спермы и снижение числа морфологических аномалий спермы на 10-й, 35-й и 70-й дни после облучения. Содержание тиолов в тестикулах, как отмечалось, было увеличено как в группах, получавших только RP-1, так и в группах, предварительно получавших RP-1 и облучение в дозе 10 Гр, по сравнению с группами, подвергшимися только облучению в дозе 10 Гр через 8, 16 и 24 часа. Облучение (10 Гр) значительно снижало активность глютатионпероксидазы, S-трансферазы и редуктазы по сравнению с контрольными группами, которые не получали ничего, но использование RP-1 перед облучением противодействовало радиационно-индуцированному снижению активности этих ферментов. Было также обнаружено, что радиационно-индуцированная пероксидация липидов была снижена предварительной RP-1 терапией во всех временных интервалах. По сравнению с группами, получавшими только облучение в дозе 10 Гр, общее содержание протеина в тестикулярной ткани было выше в облученной группе, предварительно получавшей RP через 4 и 16 часов. Авторы сделали вывод о том, что применение RP-1 обеспечивало защиту на биохимическом и цитогенетическом уровнях, предохраняя антиоксидантные ферменты, уменьшая пероксидацию липидов и увеличивая содержание тиолов.

*Акцепторы радикалов*

(551) Радиопротекторное воздействие на тестикулярные клетки с использованием амифостина и доз излучения до ≤1 Гр было исследовано на мышах (Meistrich et al., 1984). Выживание стволовых сперматогониев после однократного облучения было оценено по числу репопулирующих канальцев и головок спермиев с непротиворечивыми результатами, полученными для обоих параметров. Фактор изменения дозы после инъекции WR-2721 (400 мг/кг) за 15 минут до облучения уменьшился приблизительно с 1,4 при дозах облучения выше 10 Гр до 1,0 при 2 Гр. Таким же образом фактор изменения дозы WR-2721 (300 мг/кг) снижался от приблизительно 1,35, когда препарат применялся перед однократной большой дозой облучения, до 1,0–1,1, когда препарат применяли перед каждой из 5 ежедневных фракций в 2 Гр. Таким образом, меньшая защита тестикулярных стволовых клеток посредством WR-2721 отмечалась при более низких дозах излучения. Было выдвинуто предположение, что снижение защиты предположительно обусловливалось, по крайней мере частично, прямым

цитотоксическим воздействием. Защита дифференцированных сперматогониев наблюдалась при использовании WR-2721 (400 мг/кг), фактор изменения дозы составлял 1,4 при дозе 1 Гр и уменьшался при более низких дозах. Защита тестикулярной функции с использованием WR-2721, как показано по восстановлению плодовитости и максимальному восстановлению уровня продукции спермы, была сравнима с защитой выживаемости стволовой клетки. При дозе 8 Гр фактор изменения дозы WR-2721 (400 мг/кг) для обоих функциональных параметров составлял приблизительно 1,5, что незначительно отличалось от величины 1,3, полученной при анализе стволовых клеток.

(552) Проведено исследование защитного эффекта некоторых радиопротектных агентов против доминантных летальных мутаций (ДЛМ) на постсперматогониальных стадиях и реципрокных транслокаций (RT), индуцированных γ-излучением в сперматогониях мышей (Pomerantseva and Ramaija, 1984). Среди используемых радиопротекторов цистафос, комбинация цистамина и 5-МОТ, смеси из 6 компонентов показали наибольшую эффективность против ДЛМ; цистафос, гаммафос и цистамин в сочетании с 5-МОТ были эффективны от RT. Степень эффективности радиопротекторов была относительно низкой. Эффективность цистамина в защите от RT была выше при облучении гоноцитов 18,5-дневных эмбрионов, чем сперматогониев пубертатных животных. Степень радиопротектного эффекта варьировала в зависимости от стадии сперматогенеза и во всех случаях была ниже наблюдаемой в исследованиях защиты от летальных эффектов ионизирующей радиации.

(553) Диметилсульфоксид (DMSO) был изучен на предмет его способности защитить мышей от биологического воздействия хронического облучения от инкорпорированных радионуклидов (Goddu et al., 1996). DMSO был введен внутритестикулярно за 4 часа до инъекции радиохимического вещества, и выживание начального объема спермы было обеспечено. Йод-125 был локализован в цитоплазме ($H^{125}IPDM$) или в ДНК ($^{125}IUdR$) тестикулярных клеток. Наблюдались явления защиты от эффектов $^{125}I$, связанного с ДНК, а также от эффектов $^{125}I$, локализованного в цитоплазме, при факторе изменения дозы (ФИД) 3,1 ± 1,0 и 4,4 ± 1,0 соответственно. Никакой защиты (ФИД = 1,1 ± 0,1) не наблюдалось от эффектов 5,3 МэВ альфа-частиц $^{210}Po$ с высокой ЛПЭ. Авторы заключили: результаты предоставили дополнительные доказательства того, что механизм, ответственный за предельные биологические повреждения, вызванные связанными с ДНК Оже-излучателями, в значительной степени опосредован радикалами, а потому является косвенным по своему характеру.

(554) Радиопротекторное действие препарата RH-3 из ягод Hippophae rhamnoides, который, как уже сообщалось, вызывал >80% выживание после общего гамма-облучения (10 Гр), было исследовано в отношении тестикулярной системы (Goel et al., 2006). Мыши получили RH-3 за 30 минут до гамма-облучения (5 и 10 Гр); гистологические препараты были оценены на 35-й день. Применение RH-3 частично препятствовало радиационно-индуцированному снижению веса тестикул, количества спермы, индекса репопуляции и индекса выживаемости стволовых клеток и не дало никакого эффекта в контрольных группах. Повышенная частота патологической спермы (15 ± 1%), вызванная об-

лучением (5 Гр), была также снижена до 8 ± 1% при использовании RH-3. Авторы предположили, что наличие полифенольных флавоноидов и таннинов в экстракте, а также нейтрализующая радикалы активность могут быть ответственными за защитное воздействие RH-3.

*Женская репродуктивная система.*
*Гормональное воздействие*

(555) Обзор литературы позволяет сделать заключение, что защита примордиальных фолликулов от повреждения цитотоксическими средствами с использованием аналогов GnRH была замечена у нескольких видов (Meistrich and Shetty, 2008). Защитные средства не могли индуцировать состояние покоя, поскольку примордиальные фолликулы уже являются покоящимися, однако они могли вызывать прямое воздействие аналогов GnRH или косвенное воздействие супрессии гонадотропина на яичник в целом. Хотя многочисленные исследования пациенток, принимающих химиотерапию (а в некоторых случаях лучевую терапию), указывают на то, что аналоги GnRH могут оказывать защитный эффект в отношении функции яичника, ни одно из исследований не было проспективно рандомизированным, поэтому результаты не могут считаться окончательными.

(556) Излучение «убивает» примордиальные фолликулы яичников у всех исследованных млекопитающих, однако они чрезвычайно чувствительны у мышей и умеренно чувствительны у крыс (Baker, 1978). У мышей снижение гонадотропина вследствие гипогонадной мутации или применения антагониста GnRH было не в состоянии предохранить примордиальные фолликулы яичников от излучения (Gosden et al., 1997). Использование агониста GnRH, но не с медроксипрогестерон-ацетатом, частично защищало от радиационно-индуцированной «гибели» примордиальных фолликулов у крыс (Jarrell et al., 1987, 1989). Однако у обезьян не наблюдалось никакой защиты от радиационно-индуцированной потери примордиальных фолликулов яичников в связи с применением агониста GnRH (Ataya et al.,1995).

(557) Было также изучено применение сфингозин-1-фосфата (S1P) с целью защиты от пострадиационного апоптоза ооцитов. Взрослые молодые самки получали единичную инъекцию S1P в синовиальную сумку, в которой находятся яичники (Morita et al., 2000). Два часа спустя они облучались (0,1 Гр), что разрушило большую часть первоначального резерва ооцитов. Через две недели не наблюдалось никаких различий между необлученными мышами и теми, которые были защищены приемом S1P *in vivo* перед облучением. Напротив, у облученных мышей, не получавших S1P, наблюдались выраженная потеря ооцитов и снижение потенциала развития эмбриона в оставшихся ооцитах. Впоследствии было показано, что обеспеченная S1P-защита женских половых клеток от излучения не связана с заметным геномным повреждением на анатомическом, гистологическом, биохимическом или цитогенетическом уровнях (Paris et al., 2002). Остается неизвестным, наблюдаются ли подобные эффекты в более радиорезистентных человеческих ооцитах.

*Акцепторы радикалов*

(558) Трехнедельные самки мышей были подвергнуты γ-облучению в дозе 6,4 Гр при предварительном применении амифостина или без него (Yoon et al., 2005). Частота дегенерации в фолликулах яичников получивших γ-облучение мышей по сравнению с контрольной группой и группой, получавшей амифостин, была повышенной. Наблюдались повышение p53 и белка Bax и снижение неактивной формы каспазы-3 и PARP-протеина, который расщепляется на активные пептиды во время апоптоза. В группе, получавшей амифостин перед облучением, не отмечалось повышение p53 и Bax. Связь между уровнями протеина PARP и каспазы-3 показала защитный эффект амифостина, применяемого перед облучением. Следовательно, амифостин обладал ингибирующим действием на программированную гибель клеток яичника, индуцированную γ-излучением через нарушение экспрессии апоптотических сигнальных молекул и уровень пролиферации гранулярных клеток.

(559) По этой проблеме была также более ранняя публикация о защите яичниковых фолликулов у мышей с использованием 2-меркаптопропионилглицина (МПГ) (Kumar and Uma Devi, 1983).

### 3.3.4. Кожа

*Противовоспалительные средства*

(560) Местное применение преднизолона и неомицина уменьшало зону влажной десквамации у больных раком, получающих однократные дозы облучения кожи (Halnan, 1962). В недавно опубликованном обзоре был сделан вывод о том, что кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) важны в предфиброзной фазе и для уменьшения острого воспаления, ассоциированного с фиброзом; ценность этих препаратов, назначаемых во время терапии с целью предотвращения острых или отдаленных осложнений, осталась недоказанной (Delainian and Lefaix, 2007). Задержка появления ранних пострадиационных реакций кожи наблюдались у мышей, кроликов и обезьян, которым давали кортизон, бетаметазон и дексаметазон, соответственно. Нестероидное противовоспалительное средство триметазидин в случае, когда его применяли с флурбипрофеном, уменьшало влажную десквамацию после облучения кожи кроликов (Lefaix et al., 1992).

*Супероксид дисмутаза*

(561) Согласно опубликованным данным, липосомальная SOD уменьшала развившийся после радиотерапии фиброз (Delanian et al., 1994). Аналогичный эффект отмечен при использовании peg-SOD (polyethylene glycol) при поверхностном радиационно-индуцированном фиброзе молочной железы (Benyahia et al., 1996; Campana et al., 2004). Подобные результаты также были получены на животных системах (Lefaix et al., 1996; Delainian and Lefaix, 2007). Однако SOD и различные препараты на ее основе пока еще недоступны для широкого клинического использования.

*Пентоксифиллин (PTX)*

(562) В соответствии с опубликованными данными пентоксифиллин значительно ускорял заживление радиационно-индуцированного некроза мягких тканей у мышей (Dion et al., 1989). Кроме того, на 2-й фазе клинического испытания наблюдалось полное восстановление рефракторного остеорадионекроза нижней челюсти в результате длительной терапии сочетанием пентоксифиллина, токоферола и клодроната (Delanian et al., 2011). Обнаружено, что у животных пентоксифиллин не модифицировал ранние аллергические реакции в случае, когда его давали после облучения кожи стоп у мышей (Dion et al., 1989), а также ранние и поздние реакции кожи у крыс (Koh et al., 1995). Однако препарат действительно уменьшал поздние фиброзные шрамы в облученной коже свиней (Lefaix et al., 1999).

*α-Токоферол (витамин Е)*

(563) В рандомизированном исследовании больных раком молочной железы с фиброзом кожи регрессия фиброзных поражений наблюдалась после назначения пентоксифиллин-токоферола (Delanian et al., 2003). Однако эти результаты не были подтверждены в рамках более крупных испытаний у больных раком молочной железы (Gothard et al., 2004) и у больных после лучевой терапии тазовой области (Gothard et al., 2005). Токоферол в комбинации с пентоксифиллином эффективно использовался для уменьшения и сокращения фиброзных рубцов, развивающихся в коже свиней после высоких однократных доз облучения (Delanian 1998; Lefaix et al., 1999), однако не наблюдалось никаких благоприятных эффектов при использовании только токоферола у кроликов (Lefaix et al., 1992). Кожа свиней также использовалась в качестве модели с целью исследования эффективности двух кремов для местного применения после облучения: липохромин (содержащий β-каротин, токоферол, жирные кислоты) и левозин (содержащий метилурацил, сульфадиметоксин) в модификации развития раннего и позднего радиационного повреждения (бета-лучи $^{90}Sr/^{90}Y$). Применение левозина сокращало время заживления влажной десквамации на 5–10 дней при каждом из четырех уровней дозы. В трех из четырех используемых уровнях дозы это сокращение времени заживления было статистически значимо ($p<0,03$). Лечение этими местными средствами также уменьшало вероятность позднего кожного некроза и увеличивало показатель величины $ED_{50}$* для частоты возникновения кожного некроза, ФИД составил 1,11–1,13 (Rezvani et al., 2000).

*Факторы роста*

(564) Эскулентозид А, согласно публикациям, защищает мягкие ткани от лучевого поражения посредством ингибирования продукции нескольких провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления в эпителиальных клетках, макрофагах, фибробластах и кожных тканях (Xiao et al., 2006). Было выявлено,

---

* Доза препарата, которая вызывает фармакологический эффект у 50% популяции или 50%-ную ответную реакцию биологической системы, подвергающейся воздействию препарата (примеч. ред.).

что куркумин (Curcumin) оказывает защитное действие на радиационно-индуцированное повреждение кожи у мышей, которое характеризовалось понижающей регуляцией воспалительных и фиброгенных цитокинов в облученной коже и мышцах, особенно в ранней фазе после облучения (Okunieff et al., 2006). Исследования показали, что TGF-β и FGF действуют индивидуально и синергично при остром пострадиационном (25 Гр) повреждении в модели заживления кожных ран у крыс, когда применяются местно с помощью системы непрерывного поступления (Tattini et al., 2008).

*Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)*

(565) Каптоприл ингибирует гистамин и серотонин-индуцированную сосудистую проницаемость в коже крыс (Fantone et al., 1982). Каптоприл не оказывает никакого воздействия на эпиляцию в облученной коже крыс, однако уменьшает частоту кожного некроза (Ward et al., 1990a).

*Незаменимые жирные кислоты*

(566) Незаменимые жирные кислоты свиньи получали перорально после облучения кожи (пластинки $^{90}Sr/^{90}Y$) в форме двух «активных» масел So-1100 и So-5407, содержащих гамма-линоленовую кислоту и смесь масла с эйкозапентаеновой кислотой. Фактор изменения дозы составлял 1,06 и 1,24 для острых реакций ярко-красной эритемы и/или сырой десквамации и от 1,14 до 1,35 для аллергических реакций замедленного типа темно-сиреневой эритемы и кожного некроза. Было сильное подозрение, что это – эффект масла «плацебо», So-1129, после более высоких суточных доз масла (Hopewell et al., 1994a, b). Более ранние исследования с применением So-1100 оценили фактор изменения дозы между 1,13–1,24 для острых реакций и 1,14–1,51 для поздней эритемы или кожного некроза (Hopewell et al., 1993). Ежедневные добавки к диете масла примулы вечерней уменьшали чувствительность кожи мышей к пострадиационной влажной десквамации и предотвращали связанное с излучением увеличение кровотока (Rahbeeni et al., 2000).

*Тиолы и простагландины*

(567) Амифостин, по результатам исследований, защищал от кожных реакций, связанных с радиотерапией (Santini, 2001). Меркаптоэтиламин, диметилсульфоксид (DMSO) и амифостин были проверены на защитные свойства от воздействия доз 250 кВ рентгеновского излучения, вызывающего острые и отдаленные кожные реакции у крыс. Все препараты защищали кожу, как при однократном, так и при фракционированном режимах лечения, причем амеркаптоэтиламин оказывал наиболее значительное защитное действие, а диметилсульфоксид наименее значительное (Moulder et al., 1977). Низкие дозы амифостина (0,2–0,3 мг/г) также использовались перед каждой из 1,5 или 10 фракций дозы на кожу мыши. Степень защиты была схожей во всех трех системах и не изменялась значительно в зависимости от фракционирования (Rojas et al., 1986). Системное или местное применение 16,16 диметилпроостагландина $E_2$ (dm-$PGE_2$) защищали от потери волос, индуцированной однократной дозой

(Hanson et al., 1992); $PGE_2$ или амифостин защищали от фракционированных доз облучения (Geng et al., 1992). Спустя три недели после системного назначения 16,16 dm-$PGE_2$ или амифостина, применяемых за 1 час до каждой дозы в 2,0–4,5 Гр на фракцию (10–15 фракций), наблюдалось возобновление роста волос до 100% по сравнению с участками кожи, на которые воздействовали только облучением. Эффекты тиоловых соединений несколько превосходили эффекты простагландина в этих исследованиях. Местное применение 16,16 dm PGE2 или WR-1065, за 15 минут до каждой фракции облучения, также усиливало пострадиационное возобновление роста волос, хотя системное назначение каждого из агентов было более эффективным, чем местное (Malkinson et al., 1993).

*Нитроксиды*

(568) Клиническое исследование показало, что местное применение Tempol на волосистую часть кожи головы перед тотальным облучением мозга было безопасным, хорошо переносилось и демонстрировало признаки защиты от радиационно-индуцированного облысения (Metz et al., 2004). После облучения морских свинок наблюдались сухая десквамация кожи и постепенная потеря волос как в контрольной группе, так и в группе, получавшей нитроксид, однако в период с 4-й по 11-ю неделю пострадиационная потеря волос значительно уменьшилась у получавших нитроксид животных по сравнению с контрольными группами (Cuscela et al., 1996).

*Адриамицин*

(569) Как показали исследования, адриамицин усиливает реакции кожи у больных, получающих или получавших радиотерапию (Donaldson et al., 1974; Cassady et al., 1975). Доклинические исследования острых реакций в коже мышей показали различные степени сенсибилизации и даже защиты. Было также показано, что адриамицин является эффективным потенцирующим агентом в случае, когда он применяется во время максимального истощения клеток эпидермиса вследствие фракционного облучения и до того, как начинается компенсационная пролиферация. Как только начиналась компенсационная пролиферация, препарат терял свою эффективность (Redpath et al., 1981).

*Замена стволовых клеток*

(570) Человеческие мезенхимальные стволовые клетки уменьшали остроту реакции и способствовали заживлению облученной кожи ног «голых» (бестимусных) мышей (Francois et al., 2007). Предполагается, что эта стратегия может привести к новой терапии кожного лучевого синдрома.

*Гипербарический кислород*

(571) Кожа является частью терморегуляционной системы организма. Она в зависимости от преобладающих температурных условий очень вазоактивна и проходит периоды повышенного или сниженного кровотока. При более низких температурах кожи кровоток уменьшается, и развивается гипоксия кожи, от незначительной до легкой. Этого уровня гипоксии достаточно, чтобы развилась

легкая радиорезистентность. В данной ситуации гипербарический кислород может сенсибилизировать кожу к радиации. Согласно результатам исследования, человеческая кожа может быть сенсибилизирована до 40% в отношении снижения дозы для эквивалентных реакций при использовании гипербарического кислорода (Van den Brenk et al., 1965). У грызунов фактор изменения дозы составлял 1,6–2,2 для реакций кожи ног и 1,2 для колоний кожи. Изменение дозы указывает на однородно низкий уровень оксигенации для мишенных клеток в условиях легкой гипоксии (Hendry, 1979). Усиления ранних радиоиндуцированных реакций кожи в клинических испытаниях при использовании химического радиосенсибилизатора мизонидазола не наблюдалось, однако у грызунов ФИД достигал 1,3. Гипоксия также могла быть уменьшена нагреванием кожи или использованием пентабарбитоловых анестетиков.

(572) В историях болезни было также отмечено, что гипербарический кислород, применяемый после облучения, производил некоторый эффект, улучшающий ранозаживление в облученной коже (Olascoaga et al., 2008). Однако в другом обзоре было сделано заключение о том, что гипербарический кислород не был эффективен в лечении пострадиационного фиброза (Delainian, 2007).

*Генетическая изменчивость реакций*

(573) Реакции на облучение в коже, как и в других тканях, зависят от генетического профиля индивида. Классическим примером может служить АТМ, которая является аутосомным рецессивным заболеванием, поражающим одного гомозиготного из 40 000 индивидов и гетерозиготных с частотой 0,5–5%. Согласно опубликованным данным, высокой радиочувствительностью ранних кожных реакций отличались дети с диагнозом АТМ, получавшие лучевую терапию по поводу раковых заболеваний (Gotoff et al., 1967; Morgan et al., 1968; Cunliffe et al., 1975). Кроме того, было опубликовано множество отчетов, в которых высказано предположение о корреляции между повышенными реакциями после лучевой терапии и коллагенозами, особенно склеродермией, системной и дисковидной красной волчанкой и смешанным коллагенозом (Koenig et al., 2001). Для поздних реакций у пациентов с коллагеновыми заболеваниями сосудов, особенно со склеродермией, характерен повышенный риск фиброза после радиотерапии (Abu-Shakra et al., 1993; Morris and Powell, 1997; Chen et al., 2001; Phan et al., 2003).

(574) Вероятность возникновения поздней пострадиационной телеангиэктазии кожи, как известно, варьирует у практически здоровых индивидов (Turesson, 1989). Посредством сравнения реакции кожи в лево- и правосторонних полях облучения у больных раком молочной железы было показано, что связанные с пациентом факторы объясняли 81–90% межиндивидуальных различий уровня телеангиэктазии среди пациентов, а остальные 10–19% относились к случайным факторам (Safwat et al., 2002). Как известно, дефекты во многих генах, вовлеченных в репарацию ДНК, контроль клеточного цикла или супрессию опухоли, связаны с тяжестью реакций кожи (Giotopoulos et al., 2007; Suga et al., 2007). В других исследованиях использовались линии грызунов с различным генети-

ческим статусом, чтобы показать связь с дифференциальной радиочувствительностью по кожным реакциям (Noda et al., 2005).

*Остаточное повреждение и вторичные реакции*

(575) Неполное восстановление в тканях после первого облучения может вызвать более тяжелую реакцию на второе облучение. Относительно кожных реакций у человека имеются немногочисленные данные, но некоторые случаи радикальной радиотерапии гортани, проведенной через 30 лет после умеренно высоких доз облучения по поводу тиреотоксикоза, были перенесены больными весьма легко (Hunter and Stewart, 1977). В коже мышей наблюдается удовлетворительное восстановление, и существуют примеры перенесенной повторной терапии в дозах, составляющих 50–100% от первой предельной дозы как в отношений ранних, так и отдаленных реакций (Brown and Probert, 1975; Denekamp, 1975; Wondergem and Haveman, 1987; Simmonds et al., 1989; Terry et al., 1989). В связи с пострадиационным некрозом кожи хвоста у мышей толерантная доза была снижена приблизительно на 10% более чем через 6 недель после первой большой дозы и уменьшалась далее после повторных доз (Hendry, 1978). Адриамицин усиливает реакции кожи у больных, ранее перенесших радиотерапию (Donaldson et al., 1974). Это классический случай лучевой возвратной реакции вследствие остаточного повреждения, вызванного неполным восстановлением. Большое разнообразие химиотерапевтических средств в настоящее время ассоциируется с дерматитом как возвратной лучевой реакцией (Caloglu et al., 2007).

### 3.3.5. Сердечно-сосудистая система

*Ингибиторы АПФ*

(576) Ренин-ангиотензиновая система играет ключевую роль в стабилизации гемодинамики в почках, легких и кровеносной системе. Однако не существует доклинического (Yarom et al., 1993) или клинического доказательства прямого благоприятного воздействия ингибиторов АПФ на пострадиационное повреждение сердечно-сосудистой системы. У людей, получивших противораковую терапию, не применяется никакое специфическое лечение кардиомиопатии, поэтому больные с такими симптомами должны получать стандартное лечение от застойной сердечной недостаточности, включая понижение постнагрузки, например используя ингибиторы АПФ, такие как эналаприл и каптоприл (Yeh et al., 2004; Wouters et al., 2005). Имеются данные, указывающие на возможность благоприятного эффекта ингибиторов АПФ после кардиотоксичной химиотерапии. В рандомизированном исследовании, включающем женщин, проходящих химиотерапию высокими дозами, 114 пациентов с повышенным риском развития застойной сердечной недостаточности были поделены методом рандомизации на получающих или не получающих ингибиторы АПФ. В этой отобранной группе пациентов раннее начало лечения эналаприлом предотвращало развитие поздней кардиотоксичности (Cardinale et al., 2006).

*Амифостин*

(577) Применение на крысах однократной дозы амифостина до облучения оказалось эффективным в отношении уменьшения повреждения сердца (Kruse et al., 2003). Однако доклинические исследования избирательности амифостина для применения на нормальных тканях, а не на опухоли, противоречивы; клинические исследования немногочисленны.

*Пентоксифиллин (PTX)*

(578) PTX ингибирует пролиферацию фибробластов, кроме того, было показано, что он способен ингибировать внутриклеточную передачу сигналов в ответ на TGF-β и CTGF (фактор роста соединительной ткани). Два экспериментальных исследования показали, что пентоксифиллин и витамин E могут также оказывать благотворное действие на радиационно-индуцированный фиброз миокарда (торможение депонирования коллагена) и функцию левого желудочка как в результате назначения перед облучением, так и позже, во время развития радиационно-индуцированной болезни сердца у крыс (Boerma et al., 2008a; Liu et al., 2009). Однако последующее прекращение приема препаратов сопровождалось эффектом рикошета с прогрессированием фиброза.

*Замещение стволовых клеток*

(579) Коронарная болезнь сердца может привести к локальной ишемии и гибели кардиомиоцитов. Для восстановления после повреждения необходимо восстановление как локального кровотока, так и регенерация погибших кардиомиоцитов. Несколько исследований последних лет показали, что различные типы клеток, включая гемопоэтические стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, полученные из костного мозга, и эндотелиальные предшественники могут дифференцироваться в кардиомиоциты *in vitro* и *in vivo* (Jackson et al., 2001; Orlic et al., 2001; Strauer et al., 2002).

(580) Исследования на крысиной модели показали, что лечение миокардиальной ишемии полученными из костного мозга мезенхимальными стволовыми клетками, обильно экспрессирующими фактор роста гепатоцитов, могли бы стать новой стратегией, которая поможет как восстановить локальный кровоток, так и регенерировать потерянные кардиомиоциты (Duan et al., 2003). Терапевтический потенциал полученных из костного мозга человека МСК, применяемых для восстановления повреждений тканей, обусловленных побочными эффектами лучевой терапии, был также исследован на мышиных моделях. После трансплантации без предварительного кондиционирования взрослым мышам человеческие МСК мигрировали в костный мозг и в другие ткани. Общее облучение тела увеличивало имплантацию МСК человека в костный мозг и мышцы и далее приводило к имплантации в мозге, сердце и печени (Mouiseddine et al., 2007). Однако до сих пор нет опыта использования человеческих МСК у людей с целью компенсации радиационно-индуцированных кардиальных повреждений.

*Антрациклины*

(581) Лечение, включающее антрациклин, стало использоваться чаще в последние десятилетия. Кардиотоксичность антрациклинов тесно связана с нако-

пленной дозой лекарственного препарата. Дозы доксорубицина ниже 500 мг/м$^2$ обычно хорошо переносятся (Steinherz, 1997; Kremer et al., 2001). Антрациклины выделяют свободные радикалы, повреждающие сердечные миоциты вследствие их высокооксидативного метаболизма и слабой антиоксидантной защиты. Как показали исследования, кардиопротектор дексразоксан (dexrazoxane), нейтрализующий свободные радикалы, уменьшает связанное с антрациклинами повреждение миокарда у крыс (Herman et al., 2001), а также в отдельных исследованиях у людей (Swain et al., 1997). Мало известно о возможном влиянии взаимодействия между антрациклинами и облучением на сердечно-сосудистое повреждение. В исследованиях на крысах отмечены некоторые признаки того, что взаимодействие между доксорубицином (doxorubicin) и локальным облучением сердца имеет аддитивный характер, когда проводится параллельно (Wondergem et al., 1998). Несколько клинических исследований показали, что терапия, включающая антрациклин, может увеличивать в два или три раза по сравнению с применением одной лишь радиотерапии связанный с облучением риск застойной сердечной недостаточности и уровень повреждений клапанов (Moser et al., 2006; Aleman et al., 2007); данный эффект может также быть более чем аддитивным (Myrehaug et al., 2008).

*Таксаны*

(582) Таксаны в настоящее время часто используются в лечении рака молочной железы. Они могут привести к острой кардиотоксичности, особенно брадикардии. Таксаны мешают метаболизму и экскреции антрациклинов и усиливают антрациклин-индуцированную кардиотоксичность, особенно в случае высоких, накопленных доз антрациклинов (Bird and Swain, 2008). Нет никакой достоверной информации о возможных взаимодействиях между таксанами и облучением и влиянием на кардиотоксичность.

*Глютамин*

(583) Пероральная добавка глютамина может усилить эффективность терапии посредством защиты нормальных тканей от химиотерапии и путем сенсибилизации опухолевых клеток, а также эффективность терапии радиационно-обусловленных повреждений. Есть некоторая информация о том, что добавка глютамина может уменьшить вероятность кардиологических осложнений, связанных с лечением рака. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить роль глютамина в индуцировании радиотоксичности (Savarese et al., 2003).

*Биопрепараты*

(584) Трастузумаб (Trastuzumab) – моноклональное антитело, которое нацелено на HER2/ErbB2 – тирозинкиназазависимый рецептор эпидермального фактора роста человека. Этот препарат показал значительный противоопухолевый эффект у пациентов с HER2-положительным показателем при раке молочной железы, поэтому он все чаще применяется как при метастазах, так и в качестве адъюванта (Piccart-Gebhart et al., 2005; Romond et al., 2005). Рецептор ErbB2

экспрессируется не только на опухолевой ткани, но и на кардиомиоцитах, где он оказывает защитное действие на функцию сердца. Вмешательство в передачу сигналов ErbB2 может заблокировать этот защитный эффект. Однако, в отличие от антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, представляется, что связанное с трастузумабом нарушение функции сердца не возрастает с кумулятивной дозой, оно не связано с ультраструктурными изменениями в миокарде и является обратимым. Трастузумаб ассоциируется с повышенным риском застойной сердечной недостаточности и снижением левожелудочковой фракции выброса. Информация о возможном взаимодействии трастузумаба и ионизирующего излучения, а также его действии на сердце недостаточна. Belkacémi et al. (2008) провел исследование 146 больных раком молочной железы, одновременно получавших вспомогательное лечение трастузумабом наряду с радиотерапией. В этом исследовании 103 пациента получали радиотерапию на глубокие опухоли в молочной железе. Значительно более острое снижение фракции выброса левого желудочка наблюдалось у 146 пациентов, получавших трастузумаб еженедельно, а не раз в 3 недели (Belkacémi et al., 2008). Необходимо более длительное наблюдение и большее число пациентов, чтобы сделать обоснованные выводы относительно глубокорасположенных повреждений сердца после трастузумаб-терапии и облучения.

### 3.3.6. Глаз

(585) Начиная с первых отчетов, описывающих глазные эффекты ионизирующего излучения у рабочих циклотронов (Abelsons and Kruger, 1949) и выживших после атомной бомбардировки (Cogan et al., 1949), значительные усилия были направлены на разработку фармакологических соединений, которые могли бы предотвратить или отсрочить лучевую патологию глаза (Langell et al., 2008). До настоящего времени эти усилия были лишь отчасти успешными, так как большинство соединений либо ограниченно эффективны, либо требуют доз, сопряженных со значительными побочными эффектами. Поскольку хрусталик глаза является одной из наиболее радиочувствительных тканей в организме (Brown, 1997; Ainsbury et al., 2009), и помутнение хрусталика может наблюдаться при гораздо более низких дозах, чем повреждение других глазных тканей, объектом большинства исследований была защита против формирования лучевой катаракты. Краткое резюме литературы представлено ниже.

*Сульфгидрильные соединения*

(586) Спустя два года после появления первых отчетов о лучевой катаракте у рабочих циклотронов и пострадавших в результате атомных бомбардировок появились публикации, что локальное или системное назначение цистеина предотвращало эпиляцию века и значительно задерживало формирование катаракты у кроликов, которые подверглись воздействию рентгеновского излучения в дозе 15 Гр на глаза (von Sallman et al., 1951; von Sallman, 1952). По мнению авторов, результаты исследований позволяют предположить, что основной защитный эффект цистеина проявляется в клетках волокон хрусталика, которые

не содержат ядер. Pirie (1959) подробно остановился на этом наблюдении и, используя намного более низкую дозу рентгеновского излучения (3 Гр), дал альтернативное и механистическое объяснение этих эффектов, отметив при этом, что применение цистеина приводит к задержке митоза в эпителии хрусталика и этим объясняется его способность защищать от развития лучевой катаракты.

(587) В противоположность положительным эффектам, в хрусталике никакие защитные эффекты сульгидрильных соединений не были отмечены в конъюнктиве, роговице или радужке после облучения. Были также описаны результаты первых исследований применимости глютатиона, тиомочевины, витамина E, тиогликолата и димеркапрола; при этом отмечался либо слабый защитный эффект, либо отсутствие эффекта от использования этих препаратов. В этих исследованиях применялась относительно высокая доза цистеина (800 мг/кг массы тела). Мониторинг изменений хрусталика осуществлялся посредством офтальмоскопии, которая обнаруживает довольно грубые изменения в структуре и прозрачности хрусталика, а не посредством щелевой лампы, которая часто упоминается в более поздних публикациях.

(588) В своей публикации François and Beheyt (1955) сообщили о частичной защите хрусталика посредством внутривенной предварительной подготовки крыс с использованием 2-меркаптоэтиламина (François and Beheyt, 1955). В отличие от von Sallman, они отметили помимо частичного снижения тяжести радиационно-индуцированной катаракты после облучения в дозе 15–25 Гр и эффект защиты при радиационном дерматите и конъюнктивите. Аналогично Swanson et al. (1957) также отметили, что отек волокон хрусталика, ранний признак радиационного воздействия через 24–48 часов после облучения, уменьшается посредством инъекций глютатиона в глаз за 15 минут до облучения головы кролика в дозе 8–60 Гр (Swanson et al., 1957). Глазная патология наблюдалась только в течение 48 часов после облучения. В пределах этого временного интервала связанные с рентгеновским излучением гиперемия роговицы или радужки, отек роговицы и прилив крови к передней камере глаза были также снижены посредством предварительного применения глютатиона. Straub and Krause (1958) также отмечали эффект защиты ряда глазных структур при использовании цистеина перед облучением глаз кролика в дозе 10–20 Гр. Риск развития конъюнктивита, эпиляции и последующего формирования катаракты был снижен с помощью инъекций цистеина за 2 часа до облучения.

(589) Ограниченное исследование воздействия цистеина только на роговицу, не затрагивающее никакие другие глазные структуры, выявило, что интраперитонеальные инъекции в некоторой степени предотвращали повреждения от рентгеновского излучения, однако ретробульбарная локальная инъекция не давала такого эффекта (Blodi, 1960).

(590) В последующие годы были испытаны более сильные радиопротекторные сульфгидрильные соединения, например, бромид 2-аминоэтилизотиурония (Hanna and O'Brien, 1963). Защита от ранних радиационно-индуцированных изменений, включая понижение митотического индекса и гистологические аномалии волокон хрусталика, была отмечена после облучения крыс $^{60}Co$ (24 Гр), она наблюдалась в дозах, близких к токсичным, что ограничивает ее клиниче-

ское применение. В соответствии с данными авторов, эпиляции века не наблюдалось в течение 8 месяцев после облучения, а тяжесть катаракты была снижена, хотя данные не были представлены. Ismail et al. (1971) также провели испытания бромида 2-аминоэтилизотиурония на предмет защиты от индуцированных рентгеновским излучением изменений, связанных с катарактой, у морских свинок после облучения (4 или 10 Гр). Внутрибрюшинная инъекция 150 мг/кг приводила к значительному снижению поглощения $^{32}P$ (в качестве агента митотической активности) в течение 96 часов после облучения по сравнению с облученными, но предварительно не получавшими препарат морскими свинками.

(591) По данным недавно проведенного исследования, как 2-меркаптопропионилглицин, так и изопропиловый эфир глютатиона были в некоторой степени способны отсрочить помутнение хрусталика после облучения рентгеновскими лучами (10 Гр) (Kobayashi et al., 1992, 1993).

*Препараты, разработанные в институте им. У. Рида (США), для устранения свободных радикалов*

(592) Внутрибрюшинная инъекция WR-77913 обеспечивает у крыс, подвергшихся воздействию 15,3 Гр $^{137}Cs$, некоторую защиту от индуцированной гамма-излучением катаракты в менее токсичных концентрациях, чем более ранние сульфгидрильные соединения (Menard et al., 1986; Osgood et al., 1986). В то время как у животных, которые не были предварительно подготовлены, развивались плотные катаракты в течение 120 дней, у крыс, получивших WR-77913 (1160 мг/кг), не развивалось полное помутнение хрусталика спустя 200 дней после облучения всей головы. Защитный эффект был подтвержден анализом гидратации хрусталика и инсолюбилизации белка, значения которых были у леченных животных близки к параметрам хрусталиков контрольных групп. Исследования с применением радиоактивного индикатора указывали на то, что максимальные внутриглазные концентрации препарата достигались через 15–60 минут после интраперитонеальной инъекции (Osgood et al., 1986). Удивляет то, что самые высокие внутриглазные уровни были отмечены в сосудистой оболочке и сетчатке, тогда как самые низкие – в хрусталике. Согласно соображениям авторов, фактические концентрации WR-77913 в отдельных клетках переднего эпителия хрусталика, являющихся катарактогенной мишенью для радиационно-индуцированных повреждений ДНК, были намного выше, чем те, которые регистрировались в васкулярной клеточной массе волокон хрусталика. Однако довольно высокая концентрация препарата, примененная спустя 30 минут после начала облучения, вызывает вопросы относительно клинической применимости таких фосфоротиоловых соединений у людей.

(593) В более поздней публикации той же группы (Livesey et al., 1995) было указано, что дозы порядка 350 мг/кг обеспечивали более ограниченную защиту хрусталика у крыс, облученных $^{137}Cs$ в дозе 15,3 Гр, и задерживали полное помутнение хрусталика на 20 недель. Значительная зависимость реакции от дозы лекарства была отмечена при дозе 15 Гр. Можно предположить, что облучение более низкими дозами снижает уровень защиты, оказываемый WR-77913; отмечалась ограниченная защита при дозах 10 или 12,5 Гр. Было определено, что

оптимальным временем применения препарата является 30–120 минут до облучения; прием препарата более чем за 24 часа до облучения или через 30 минут и более после облучения в дозе 15,3 Гр $^{137}$Cs не оказывает эффективной защиты от формирования катаракты.

(594) Аналогичные эффекты были описаны в исследованиях, использующих амифостин в дозировке 500 мг/кг (WR2721), применяемый за 30 минут до облучения крыс $^{137}$Cs (Reddy et al., 1989). Анализ морфологии хрусталика с использованием светового микроскопа позволил предположить, что такая концентрация амифостина была более эффективной в отношении защиты волокон хрусталика от отека и разрушения экваториальной зоны, чем WR-77913 в дозировке 1160 мг/кг. Однако WR-2721 в дозировке 250 мг/кг был абсолютно неэффективен в отношении защиты от радиационно-индуцированных изменений хрусталика. По мнению авторов, повышенная эффективность WR-2721 по сравнению с WR-77913 может быть связана с его большей способностью снижать температуру фазоразделения растворимых белков хрусталика *in vitro*.

(595) Быстрый клиренс WR соединений и их относительно низкая по сравнению с другими сульфгидрильными агентами токсичность позволяют предположить, что применяемый местно глазной препарат может быть полезным в отсрочке или предотвращении помутнения хрусталика, хотя о подобных исследованиях не сообщалось. Такой курс лечения мог бы быть полезным для предотвращения формирования катаракты, например, после тотального облучения тела, когда даже при защитном экранировании глаза вероятность возникновения лучевой катаракты составляет более 30% (Van Kempen-Harteveld et al., 2003).

(596) Точные механизмы, благодаря которым WR-77913 или WR-2721 задерживают формирование катаракты, неизвестны. То, что лекарственный препарат имеет ограниченную эффективность, когда назначается после облучения, предполагает, что он может ингибировать начало или ранние этапы формирования лучевой катаракты. Это наблюдение подтверждает тот факт, что фосфотиоловые соединения играют роль акцепторов свободных радикалов или что они обладают способностью поддерживать высокие уровни глютатиона при его понижении. С другой стороны, неспособность этого соединения предотвращать помутнение хрусталика при более низких дозах облучения предполагает, что его роль ингибитора фазоразделения протеина, поддерживающего растворимый белок хрусталика и снижающего рассеивание света, может представлять собой оперативный механизм. В то время как лучевая катаракта после воздействия ионизирующего излучения в низких дозах, как полагают, развивается вследствие повреждения делящихся эпителиальных клеток хрусталика и последующей аберрантной дифференциации и миграции (Worgul et al., 1989; Worgul et al., 1991; Meecham et al., 1994), большие дозы могут напрямую оказывать влияние на белки и мембраны клеток волокон хрусталика и на распределение белков хрусталика на растворимые и рассеивающие свет нерастворимые фракции. Эта гипотеза получила поддержку, когда было выявлено, что WR-77913 задерживает или препятствует помутнению хрусталика, которое может быть вызвано другими повреждающими агентами, такими как селенит или УФ-излучение (Roberts et al., 1991; Clark and Steel, 1992).

*Металлопорфирины*

(597) Некоторые металлопорфирины обладают способностью нейтрализовывать свободные радикалы. SOD-миметик MnTMPyP был оценен с точки зрения его способности оказывать защитное воздействие на крыс, облученных протонами (8 или 28 Гр) через час после прямой внутриглазной инъекции (Mao et al., 2009). Острая глазная воспалительная реакция, индуцированная 28 Гр, была значительно снижена у животных, получавших MnTMPyP. В течение 6 недель у 75% облученных животных, не получавших препарат, развивалось тяжелое помутнение хрусталика по сравнению с 0% у животных из группы, получавшей MnTMPyP. Приблизительно у 25% животных, получавших препарат, наблюдалось незначительное (1-й степени) помутнение. Повреждение зрительного рецептора сетчатки было значительно уменьшено через 6 и 9 месяцев после протонного облучения в дозе 28 Гр у крыс, получавших MnTMPyP, по сравнению с облученными животными, не получавшими этот препарат. Аналогично, микроциркуляторная часть сосудистого русла сетчатки была почти полностью сохранена у получавших препарат животных, облученных в дозе 28 Гр, по сравнению с обширным сосудистым повреждением сетчатки, которое имело место у облученных животных, не получавших препарат. Протонное облучение в дозе 8 Гр не вызывало сосудистых изменений в сетчатке глаз как у животных, получавших препарат, так и у тех, кто не получал его. Измерения каспазы-3 в срезах сетчатки животных, облученных в дозе 28 Гр и получавших MnTMPyP, указывали на небольшое количество апоптотических клеток и массовые уровни апоптотических клеток у облученных животных, не получавших препарат.

*Антиоксиданты*

(598) Согласно данным исследования, ловушка свободных радикалов, окись азота и Темпол (SOD-миметик) снижали тяжесть радиационно-индуцированной катаракты у кроликов после рентгеновского облучения (11 Гр) (Sasaki et al., 1998). Темпол вводился в переднюю камеру глаза за 15 минут до облучения, и в течение 19 недель осуществлялось наблюдение за развитием катаракты посредством щелевой лампы. Аналогичное снижение частоты рентген-индуцированных однонитевых разрывов ДНК, измеренных методом комет, было отмечено в эпителиальных клетках хрусталика облученных животных. Хотя Темпол и представляет интерес, его быстрая биоредукция до оксидированной формы ограничивает лечебное применение данного средства.

(599) По данным публикаций, карнитин и его метаболиты обладают антиоксидантными и АФК-нейтрализующими свойствами (Vanella et al., 2000). На этом основании предположили, что с учетом их защитного эффекта от перекисного окисления липидов они могли бы быть полезными как средство против катаракты. Чтобы проверить это, крысы были подвергнуты воздействию однократной дозы 5 Гр $^{60}$Co с или без L-карнитина (100 мг/кг внутрибрюшинно, от 1-го дня перед облучением до 10-ти дней после) (Kocer et al., 2007). Значительное уменьшение помутнения хрусталика было отмечено у животных, получавших карнитин по прошествии 10 дней. Кроме того, повышение уровня малондиальдегида

(MDA) в хрусталике, замеченное у облученных животных, не получавших карнитин, было полностью предотвращено назначением карнитина. Любопытно, что уровни SOD и GSH-Px в хрусталике были повышенными у животных, принимавших карнитин. Авторы интерпретировали это как признак ранней защитной реакции на радиационно-индуцированное оксидативное повреждение, уменьшенное назначением карнитина. Облученные животные наблюдались только в течение 10 дней после облучения. Длительное наблюдение представило бы более значительные доказательства радиопротектного эффекта. Карнитин также обладает антиосмотическими свойствами, которые, как было показано на животных, защищают хрусталик от осмотического стресса при формировании катаракты, обусловленной диабетом (Pessoto et al., 1997).

(600) По результатам недавнего исследования предполагается, что карнитин в дозировке 200 мг/кг/сут или витамин E (40 мг/кг/сут) также обладают защитным эффектом от пострадиационного повреждения сетчатки по показателю изменения толщины клеточного слоя сетчатки (Sezen et al., 2008) через 10 дней после облучения в дозе 15 Гр $^{60}$Co. Необходимо отметить, что по сравнению с пострадиационной патологией хрусталика требуются намного более высокие дозы облучения для повреждения ткани сетчатки.

(601) Другие исследования (Karslioglu et al., 2004) показали, что предварительное употребление крысами витамина E (10 мг/кг/сут) снижало степень лучевой катаракты, ингибировало радиационно-индуцированное повышение MDA в хрусталике, подавляло повышение GSH-PX и SOD. Однако невозможность наблюдения за животными более 10 дней после облучения вызывает серьезные опасения относительно долгосрочной эффективности использования витамина E для предотвращении лучевой катаракты.

(602) Длительное применение экстракта *Гинкго билоба (Ginkgo biloba),* обладающего антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, приводило к значительному увеличению срока до начала помутнения хрусталика после облучения крыс в дозе 12 Гр, но применение экстракта не оказывало никакого влияния на последующий уровень помутнения при наблюдении за крысами в течение 21 недели (Worgul and Droy-Lefaix, 1999). Авторы предположили, что относительно высокие дозы рентгеновского излучения вызывали «насыщение», которое скрывало потенциальное воздействие *Гинкго билоба* на темп развития помутнения, но ни о каких проспективных наблюдениях не сообщалось.

(603) В рамках аналогичного, но намного более краткосрочного исследования крысы получали *Гинкго билоба* перорально в течение 3 дней до и через 7 дней после облучения черепа в дозе 5 Гр. Через 10 дней после облучения наблюдались значительное снижение тяжести помутнения хрусталика в группе, которая получала *Гинкго билоба*, а также снижение уровня малондиальдегида в хрусталике и увеличение уровней GSH-Px и SOD. В отличие от радиопротектных эффектов, *Гинкго билоба* не уменьшала тяжесть катаракты в крысиной селенитовой модели, в которой оксидативный стресс в хрусталике считается ранним или первичным фактором (Orhan et al., 1999).

*Эстроген.*

*Гормональные методы*

(604) Манипуляции с клеточным циклом эпителия хрусталика проводились на северных леопардовых лягушках посредством гипофизэктомии (для прекращения митотической активности) и применения гормона гипофиза (для стимулирования исходного митоза и реверсирования индуцированной гипофизэктомией супрессии митоза). Кроме того, гипофизэктомированные облученные животные получали различные концентрации заместителя гормона гипофиза для количественного модулирования митотической активности в эпителии хрусталика и оценки воздействия на катарактогенез. Было установлено, что у облученных гипофизэктомированных (прекращение митоза) лягушек не развилось помутнения, тогда как у животных, получавших заместитель гормона (митоз восстановлен), развились катаракты (Holsclaw et al., 1994).

(605) В ряде недавно опубликованных работ сообщалось об отрицательных и положительных радиопротекторных эффектах эстрогена на глаза у крыс, подвергшихся гамма-излучению $^{60}$Co. Эстрадиол, получаемый самками крыс, подвергшихся овариэктомии до облучения, увеличивал степень и частоту помутнения хрусталика (Dynlacht et al., 2006). Напротив, эстрадиол, вводимый медленно подкожно после облучения, оказывал значительный защитный эффект (Dynlacht et al., 2008). Дальнейшие исследования продемонстрировали, что эффект эстрогена был ограничен женскими особями, у самцов крыс с введенным 17-β-эстрадиолом не наблюдалось снижения частоты лучевой катаракты после облучения в дозе 10 Гр $^{60}$Co (Henderson et al., 2009). У самцов крыс имела место значительно большая частота ЗСК катаракт, чем у самок, при наблюдении в течение 500 дней после облучения, однако не наблюдалось никаких гендерных различий в темпе прогрессирования таких изменений. Авторы предположили, что другие гормоны, в дополнение к эстрогену, могут вызывать зависимые от пола различия в возникновении лучевой катаракты.

(606) В отличие от эффектов излучений с низкой ЛПЭ, самцы крыс с введенным 17-β-эстрадиолом и облученные ионами $^{56}$Fe с высокой ЛПЭ в дозе 1 Гр показали большую частоту и высокий показатель прогрессирования помутнений хрусталика по сравнению с самцами, не получавшими препарат (Henderson et al., 2010). Авторы рассматривали возможность наличия молекулярной основы для указанных различий, предполагая, что преимущественно спектр повреждений ДНК, обусловленный АФК, вызванный излучением с низкой ЛПЭ, может гормонально регулироваться иначе, нежели прямым повреждением ДНК и «кластерами» повреждений ДНК, обычно индуцируемых излучением с высокой ЛПЭ.

*Гипоксия*

(607) Гипоксия предположительно не предотвращает начало или развитие лучевых катаракт (Bennett et al., 1953; Darden et al., 1968). Напротив, ведущая к снижению глазного кровотока лигация правой общей сонной артерии у крыс через 15 или 38 дней после рентгеновского облучения в дозе 4,4 Гр вызывала ускоренный катарактогенез в хрусталике на поврежденной стороне (Koch et al.,

1974). Авторы выдвинули гипотезу, что снижение кровотока и наличие метаболических субстратов или поступление питательных веществ к облученным эпителиальным клеткам в поврежденном хрусталике ведут к более быстрому прогрессированию помутнения хрусталика.

*Диметилсульфоксид*

(608) Местная предварительная обработка глаз мышей 10%-м диметилсульфоксидом (DMSO) была эффективна в предотвращении полного помутнения хрусталика после рентгеновского облучения всей головы в дозе 10 Гр (Hagemann et al., 1970). В то время как у обработанных таким образом животных не наблюдалось никаких плотных непрозрачных катаракт, наблюдалось зависимое от времени прогрессирование помутнения хрусталика. Увеличение дозы рентгеновского излучения до 14 Гр не уменьшало эффективность диметилсульфоксида в предотвращении полного помутнения хрусталика. Обработка диметилсульфоксидом после облучения была абсолютно неэффективна.

(609) Относительно возможного механизма защитного эффекта диметилсульфоксида авторы отмечают, что его применение временно уменьшает синтез ДНК в эпителии хрусталика на 50%, что согласуется с теорией, согласно которой главной мишенью лучевой катаракты является герминтативная зона эпителия хрусталика.

(610) В отличие от защиты хрусталика, которая описана авторами, местное назначение 10%-го диметилсульфоксида приводило к радиосенсибилизации роговицы у мышей (Hagemann et al., 1970). Повреждения роговицы наблюдались у 50–80% мышей, получавших DMSO, но в облученных контрольных группах этого не наблюдалось. Очевидная радиосенсибилизация роговицы позволяет предположить, что диметилсульфоксид и родственные ему соединения могут быть частично пригодными для ограничения радиационных повреждений глаз.

*Концентрат ингибитора Бауман-Бирка (BBIC)*

(611) У мышей, которые получали BBIC, ингибитор протеазы, с пищей до и после облучения в дозе 50 сГр $^{56}Fe$, наблюдалось уменьшение распространенности и степени тяжести радиационно-индуцированного помутнения в период до 24 месяцев после облучения (Davis et al., 2010). Напротив, у мышей, получавших BBIC до и после облучения протонами в дозе 30 Гр, снижения формирования катаракты не наблюдалось. Авторы предположили, что относительно высокая доза протонов приводила к обширным повреждениям хрусталика, которые не уменьшались при использовании BBIC. В той же работе авторы также описали защитный эффект, полученный при использовании антиоксидантного комплекса, содержащего множество соединений, включая альфа-липоевую кислоту, аскорбиновую кислоту, кофермент Q10, N-ацетил цистеин (NAC), селенометионин и витамин E. Подобно эффектам BBIC, антиоксидантная формула обеспечивала значительную защиту от катарактогенеза, индуцированного HZE-частицами, но никакой значительной защиты от протонного облучения не было отмечено.

*Сахара*

(612) Диета с высоким содержанием галактозы (30%) уменьшала радиационно-индуцированное повреждение хрусталика у мышей, оцененное с использованием световой и электронной микроскопии (формирование вакуолей, набухание клеток волокон и морфологическая дезорганизация) (Kodama et al., 1983). Данные были подтверждены исследованиями облученных хрусталиков мышей с помощью щелевой лампы в течение 4 месяцев наблюдения (Taura et al., 1985). Защитный эффект отмечался независимо от того, начиналась ли предварительная обработка за 1 неделю до или через 1 неделю после облучения в дозе 11 Гр. Это вызывает удивление, поскольку сахара, как полагают, проявляют радиопротекторный эффект, нейтрализуя короткоживущие свободные радикалы, сформировавшиеся во время облучения.

### 3.3.7. Респираторная система

*Антиоксиданты*

(613) Радиационно-индуцированное повреждение легких связано с длительным оксидативным стрессом, по крайней мере, во время острой фазы пневмонита. Экспериментальные исследования показали, что сверхэкспрессия внеклеточной SOD (EC-SOD) у трансгенных мышей уменьшала оксидативный стресс и обеспечивала защиту от радиационно-индуцированного летального пневмонита, а также снижала инфильтрацию макрофагов и экспрессию TGF-β после общего облучения легких (Kang et al., 2003). Последующие исследования подтвердили, что защитный эффект сверхэкспрессии EC-SOD был, по крайней мере, частично обусловлен макрофагальной реакцией, а также сниженной активацией TGF-β и понижающей регуляцией профиброзного TGF-β-Smad3 сигнального пути (Rabbani et al., 2005). Эти исследования предполагают, что EC-SOD может быть полезным терапевтическим средством для защиты от продуктов окисления и воспалительных реакций, развивающихся в результате облучения легких.

(614) Другая экспериментальная модель на крысах продемонстрировала, что MnSOD и CuZnSOD были эффективны в достижении снижения формирования микроядер в фибробластах при применении за 30 минут до или сразу же после общего или более ограниченного облучения легких (Khan et al., 2003). Миметик SOD-каталазы, ингибирующий внутриклеточные и внеклеточные АФК, также подавлял образование микроядер, когда применялся до или через 2 недели после облучения легких (Langan et al., 2006). Наибольшая защита была отмечена при применении препарата после облучения, что указывало на то, что эффект реализовывался в большей степени через торможение вторичных воспалительных реакций, а не через прямую защиту от радиационно-индуцированного повреждения ДНК. Однако миметик SOD-каталазы, применяемый в течение первых 3 дней после облучения, не уменьшал функциональное повреждение легких и заболеваемость в течение 3–4 месяцев после облучения (Langan et al., 2006). Авторы заключали, что миметик SOD-каталазы, применяемый вскоре после облучения легкого, был эффективен в ингибировании начальной волны образования АФК,

индуцированной воспалительной реакцией на облучение, при этом для подавления эффектов хронической воспалительной реакции требовалась более длительная терапия.

*Тиолы и акцепторы радикалов*

(615) Амифостин является наиболее эффективным и широко проверенным радиопротектором-нейтрализатором радикалов, доступным для клинического использования. Предклинические исследования непротиворечивы в демонстрации значительной защиты от радиационно-индуцированного повреждения легких у грызунов, получивших однократную дозу или фракционнное облучение грудной клетки. Значительному снижению числа случаев летального пневмонита в течение 9 месяцев после облучения предшествовало улучшение функции эндотелиальных клеток и пневмоцитов 2-го типа, которое было оценено биохимически в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у животных, получавших амифостин в течение 1 месяца после облучения (Travis et al., 1987). Отдельные исследования также продемонстрировали, что амифостин снижает радиационно-индуцированное повышение уровня TGF-β в плазме через 13 месяцев после облучения грудной клетки, а также накопление макрофагов, экспрессию и активацию TGF-β в облученной ткани легкого в течение 6 месяцев после облучения (Vujaskovic et al., 2002b). В тех исследованиях, которые включали оценку зависимости «доза-эффект», фактор изменения дозы по показателю летального пневмонита в течение до 9 месяцев после облучения был в диапазоне 1,2–1,4 (Down et al., 1984; Parkins et al., 1984; Travis et al., 1984, 1987). Фактор изменения дозы по показателю позднего фиброза через >1 год после облучения был несколько выше (в диапазоне 1,5–1,7) (Down et al., 1984; Travis et al., 1984). Более высокое значение ФИД было также отмечено для фракционированного облучения мышей, вдыхавших 10%-й кислород во время облучения (Parkins et al., 1984). Это подтверждает предположение, что степень радиационной защиты в тканях зависит от кислородного потенциала, достигая максимума при промежуточной оксигенации (Denekamp et al., 1982).

(616) Имеются также данные, описывающие эффект защиты легких от радиационного воздействия при проведении некоторых клинических исследований, хотя их результаты противоречивы. В нескольких лечебных учреждениях было проведено 3-фазовое рандомизированное исследование с целью анализа защитного эффекта амифостина, применяемого ежедневно наряду с традиционной лучевой терапией по поводу прогрессирующего рака легких (Antonadou et al., 2001). Вероятность острого пневмонита и позднего фиброза легких была значительно снижена у пациентов, принимавших амифостин (9% против 43% – пневмонит 2-й степени; 28% против 53% – пневмофиброз к 6-му месяцу). Больные переносили амифостин в целом хорошо, однако у 7% пациентов развивалась кратковременная артериальная гипотензия. Два последующих рандомизированных исследования продемонстрировали защитные эффекты амифостина, назначаемого ежедневно параллельно с химиорадиотерапией (Antonadou et al., 2003) или дважды в неделю с гиперфракционированной лучевой терапией и параллельной химиотерапией (Komaki et al., 2004). Вероятность пневмонита

3-й степени была снижена с 56 до 19% (Antonadou et al., 2003) или с 16 до 0% (Komaki et al., 2004) у больных, получающих амифостин во время химиорадиотерапии. Однако другое большое рандомизированное исследование не выявило никаких защитных эффектов амифостина у больных, проходящих гиперфракционированную лучевую терапию и химиотерапию для лечения рака легких (Movsas et al., 2005).

*Противовоспалительные и антикоагулянтные препараты*

(617) Существует множество доклинических данных, свидетельствующих о том, что постоянный прием стероидных противовоспалительных препаратов может уменьшить острую воспалительную реакцию в облученных легких у грызунов (Michalowski, 1994; Moulder et al., 1998). Выраженное снижение летальности после облучения грудной клетки также наблюдалось при приеме стероидов во время пневмонита в фазе повреждения ($LD_{50}$ увеличилась на 20–50%) (Phillips et al., 1975; Gross, 1980; Gross et al., 1988). Вероятно, это обусловлено, по крайней мере частично, ингибированием пострадиационной проницаемости капилляров и плазматического пропитывания белка в плевральную полость. Стероиды, примененные после фазы пневмонита, также ингибируют повреждения легких, однако, как только стероиды отменялись, быстро наступало ухудшение. Показано, что некоторые нестероидные противовоспалительные ингибиторы циклооксигеназы, например, аспирин, или липоксигиназы, например диэтилкарбамазин, защищают от летального лучевого пневмонита, однако другие ингибиторы циклооксигеназы, такие как ибупрофен, показали незначительную защиту, в то время как индометацин ускорял наступление летального исхода у мышей (Gross et al., 1991). Несмотря на способность стероидов уменьшать симптомы пневмонита, остается неясным, могут ли они предохранять от развития позднего фиброза.

(618) Также возможно оказать влияние на воспалительный компонент радиационно-индуцированного повреждения легкого, используя статины. Хотя первоначально они были разработаны как средства для снижения липидов при лечении гиперхолестеринемии и атеросклероза, статины являются мощными противовоспалительными и антитромботическими средствами. Они осуществляют понижающую регуляцию экспрессии нескольких воспалительных цитокинов и их рецепторов (Morikawa et al., 2002), увеличивают выработку эндотелиальными клетками антитромбической eNOS и тромбомодулина (Laufs, 2003). Экспериментальное исследование на мышах показало, что ловастатин эффективен в ингибировании рекрутинга макрофагов и лимфоцитов к облученному легкому. Повторное употребление препарата с момента облучения или через 8 недель после облучения, до начала развития пневмонита, также уменьшало последующее депонирование коллагена в облученном легком и повышало выживаемость животных, однако не наблюдалось никакого снижения частоты дыхания во время фазы пневмонита (Williams et al., 2004).

(619) Пентоксифиллин – антитромботический лекарственный препарат, который ингибирует агрегацию тромбоцитов, стимулируя выделение простациклина и подавляя выработку фосфолипазы $A_2$ и TNFα. Пентоксифиллин также

улучшает перфузию через малые капилляры, повышая способность эритроцитов к деформации. Было показано, что постоянный прием пентоксифиллина уменьшает недостаточность легочной перфузии через 40 недель после облучения легких у крыс, однако не было отмечено никаких модификаций ранней дисфункции эндотелиальных клеток или острого повреждения легкого (Ward et al., 1992; Koh et al., 1995). В рамках рандомизированного клинического исследования больных раком молочной железы или легких пентоксифиллин, назначаемый на период лучевой терапии, значительно снижал как ранние (3-месячные), так и поздние (6-месячные) радиационные повреждения легких, оцененные на основе объективных показателей LENT-SOMA (поздние эффекты в нормальных тканях/субъективный и объективный анализы лечения) и сканирования функциональной перфузии (Ozturk et al., 2004).

*Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов AII*

(620) Ward et al. продемонстрировали радиозащитный эффект ингибиторов АПФ в легких в ряде экспериментов на крысах. Каптоприл (тиол, содержащий ингибитор АПФ) предохранял от радиационно-индуцированных изменений эндотелиальной функции (повышение выработки простациклина и тромбоксана, понижение активности АПФ и активатора плазминогена) в облученном легком у крыс (Ward et al., 1988; 1992). Фактор изменения дозы в диапазоне 1,4–2,1 был получен для маркеров эндотелиальной функции у крыс, получавших каптоприл. Каптоприл также уменьшал содержание гидроксипролина в облученном легком (Ward et al., 1990b), купировал радиационно-индуцированную артериальную гипертензию и уменьшал кратковременное увеличение плотности легкого, наблюдаемое через 4–8 недель после высокодозового облучения одной половины грудной клетки (Ward et al., 1993). Однако для получения положительного эффекта было необходимо постоянно вводить каптоприл; при отмене препарата через 3 месяца после облучения наблюдалось быстрое ухудшение плотности легкого (Moulder et al., 1998). Механизмы, посредством которых каптоприл предохраняет от лучевого повреждения легких, как считается, включают ингибирование АПФ и неспецифический тиоловый эффект, причем последний особенно важен для ингибирования фиброзных эффектов (Ward et al., 1989; Moulder et al., 1998). Однако, как было выявлено, блокатор рецепторов ангиотензина-II 1-го типа был так же эффективен, как и тиол, содержащий ингибиторы АПФ, для подавления пневмонита и фиброза после облучения легкого (Molteni et al., 2000). Можно предположить, что активация АТ-рецепторов задействована в развитии радиационного пневмонита.

(621) Несмотря на обнадеживающие доклинические результаты, ретроспективный клинический анализ больных раком легких, которые получали ингибиторы АПФ во время лучевой терапии (главным образом для снижения артериальной гипертензии), показал, что это не уменьшало в какой-либо значительной мере риск радиационного пневмонита (Wang et al., 2000).

*Факторы роста*

(622) Многочисленные исследования продемонстрировали активацию TGF-β и повышенную сигнализацию в облученных тканях. Было показано, что в об-

лученном легком эти события предшествуют развитию фиброза (Finkelstein et al., 1994; Rube et al., 2000). Было протестировано несколько экспериментальных подходов для подавления активации TGF-β и снижения, таким образом, повреждения в облученном легком. Рекомбинантный человеческий аденовирусный вектор, несущий ген растворимого рецептора TGF-β II типа, повышал уровень циркуляции растворимых рецепторов у получавших препарат крыс на 1–2-й день после назначения, уменьшая уровень активного TGF-β в тканях легкого (Rabbani et al., 2003). Однократное назначение вектора за 1 день до облучения правого легкого снижало число и активность макрофагов в облученном легком и уменьшало гистологическое и функциональное повреждение легкого на 4-й или 8-й неделе после облучения (Rabbani et al., 2003; Nishioka et al., 2004).

(623) При альтернативном подходе нейтрализирующие антитела эффективно уменьшали радиационно-индуцированное повреждение легкого у крыс (Anscher et al., 2006). Однократная инъекция анти-TGF-β антител немедленно после фракционированного облучения правого легкого уменьшала аккумуляцию макрофагов, активность TGF-β и толщину альвеол на 6-й неделе после облучения. На 6-й месяц после облучения наблюдалось значительное снижение активации TGF-β, мишенных белков Smad3 и фосфорилированного Smad2/3, а также уменьшение депонирования коллагена в легких крыс, получавших антитела. С учетом этих эффектов можно предположить, что нейтрализирующее антитело действует на уровне ткани, снижая доступность TGF-β. Подобные защитные эффекты были отмечены, когда низкомолекулярный ингибитор киназы рецептора TGF-β 1-го типа давали непрерывно с пищей за 1 неделю до облучения (Anscher et al., 2008). У крыс, получавших препарат, гистологическое повреждение легких, затрудненное дыхание, оксидативный стресс, экспрессия TGF-β в ткани легкого и фиброз легкого были менее выражены, чем у крыс, получавших контрольную диету. Медикаментозное лечение в течение только трех недель после облучения было менее эффективным, чем постоянный прием препарата.

(624) Рекомбинантный человеческий фактор роста кератиноцитов (rHuKGF) вызывает пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток. Было показано, что предварительная терапия rHuKGF снижает потерю альвеолярных клеток 2-го типа, отек легких и экспрессию TGF-β в экспериментальных моделях острого радиационно-индуцированного повреждения легкого с использованием блеомицина (Yi et al., 1996, 1998; Chen et al., 2004). rHuKGF, применяемый непосредственно после фракционированного облучения легкого, также обеспечивал значительное подавление острого пневмонита и позднего пневмофиброза, которые были связаны со снижением экспрессии интегрина αvβ6 и активности TGF-β (Chen et al., 2004). Эти данные указывают на то, что восстановление целостности легочного эпителия во время острой фазы радиационного поражения может привести к понижающей регуляции опосредованной интегрином активации TGF-β и позднему фиброзу.

(625) Некоторые экспериментальные исследования показали, что фактор роста bFGF защищал эндотелиальные клетки от раннего лучевого апоптоза и уменьшал вероятность летального пневмонита после двустороннего облучения легких при экранировании сердца средостенным блоком (Fuks et al., 1994).

Другие исследования регистрировали лишь низкую частоту раннего апоптоза (<1%) и не отмечали никакой защиты от летального пневмонита при общем облучении грудной клетки (Tee and Travis, 1995).

### 3.3.8. Мочевыделительная система

*Противовоспалительные средства*

(626) Высокие дозы стероидов, применяемые наряду с фракционированным облучением почек, увеличивали тяжесть гломерулярных и сосудистых нарушений у крыс (Berdjis, 1960) и сокращали продолжительность жизни у кроликов (Caldwell, 1971). Однако более поздние исследования, использующие длительное применение малых доз дексаметазона, продемонстрировали задержку прогрессирования лучевой нефропатии и продление периода выживания животных с ФИД 1,2–1,3 (Geraci et al., 1995). Комбинация дексаметазона с каптоприлом была эффективнее каждого из препаратов по отдельности. Подобное подавление радиационно-индуцированной нефропатии (ФИД = 1,2) было отмечено у мышей, получавших постоянно высокие дозы ацетилсалициловой кислоты, которую давали с питьевой водой с момента облучения однократной дозой (Verheij et al., 1995). Более низкие дозы препарата, совмещенные с фракционным облучением, были намного менее эффективными (Van Kleef et al., 2000). Постоянный прием противотромботического лекарственного препарата «клопидогрель» (clopidogrel) не препятствовал депонированию фибрина в клубочках и не изменял время проявления почечного повреждения после фракционированного облучения мышей (Te Poele et al., 2001).

(627) Противовоспалительное средство ретиноевая кислота усиливало экспериментальную лучевую нефропатию в крысиной модели нефропатии TBI/BMT при постоянном применении с развитием умеренной протеинурии и азотемии (Moulder et al., 2002). Существуют также клинические данные, касающиеся повышенного развития лучевой нефропатии у больных, принимавших ретиноевую кислоту в комбинации с TBI/BMT (Turman et al., 1999). Это, возможно, было следствием подавления выработки NO в почках.

(628) Ежедневное назначение меклофенамата (ингибитор синтеза простагландинов) подавляло развитие острого цистита у обезьян на 3-й неделе после однократного высокодозового облучения таза (Ambrus et al., 1984). Локальное или общее применение ацетилсалициловой кислоты также улучшало функцию облученного мочевого пузыря у мышей во время острой фазы развития повреждения (Dorr et al., 1998).

*Ингибиторы АПФ и антагонистов рецепторов AII*

(629) Один из самых успешных подходов к профилактике или уменьшению пострадиационного повреждения в почках состоит в ингибировании ренинангиотензиновой системы (RAS). Данные ранних исследований позволили предположить, что вазоактивные соединения, такие как каптоприл, могут ингибировать радиационно-индуцированное повреждение функции почек у свиней

(Robbins and Hopewell, 1986). Обширные исследования, проведенные группой под руководством Moulder, продемонстрировали, что ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов AII эффективно подавляют развитие и прогрессирование повреждений почек у крыс после облучения всего тела с трансплантацией костного мозга (TBI/BMT) или после двустороннего облучения почек (Moulder et al., 1998, 2007; Robbins and Diz, 2006).

(630) Moulder et al. (1993) показали, что ингибиторы ренин-ангиотезиновой системы могут использоваться для лечения лучевой нефропатии, когда лечение начиналось через 6 месяцев после двустороннего фракционированного облучения почек. Уровни азотемии и протеинурии снижались, и выживаемость повышалась в группах животных, лечившихся либо каптоприлом, либо эналаприлом, нетиоловым ингибитором АПФ. Впоследствии исследования показали, что оба эти препарата ингибировали развитие радиационного поражения после TBI/BMT с ФИД 1,2–1,5, когда они назначались с профилактической целью при начале облучения. Антагонисты рецепторов AII 1-го типа были еще более эффективными, чем ингибиторы АПФ, тогда как гипотензивные средства, неингибирующие АПФ, были неэффективны (Moulder et al., 1993, 1996, 1998; Cohen et al., 1994). Защитные эффекты каптоприла сохранялись у животных, которых лечили в течение 26 недель после TBI/BMT с последующей отменой препарата. Благоприятный эффект каптоприла наблюдался также после краткосрочной терапии, начиная с 3,5–9,5 недели после TBI/BMT. Таким образом, защитные эффекты ингибиторов проявляются во время начального развития протеинурии и до возникновения азотемии или повышения артериального давления крови. Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов AII эффективно ингибируют лучевую нефропатию, даже если нет никакого признака пострадиационного повышения уровней AII или ренина. Это предполагает, что они могут действовать посредством подавления AII, генерируемого локально в пределах почки (Robbins and Diz, 2006).

(631) Эти очень многообещающие доклинические исследования привели к проспективному, рандомизированному исследованию, цель которого заключалась в проверке эффективности каптоприла в ослаблении нефропатии у людей после пересадки костного мозга. Предварительные результаты для группы из 55 пациентов, которые получили TBI/BMT, показали благоприятную тенденцию к увеличению выживания и нормализации функции почек в группе, получавшей каптоприл (Cohen et al., 2008).

*Факторы роста*

(632) Разовая инъекция палифермина (Palifermin) (рекомбинантный человеческий фактор роста кератиноцитов, rHuKGF) за 2 дня до однократной дозы облучения на тазовую область обеспечивала значительную защиту от острой и поздней дисфункции мочевого пузыря (Jaal and Dorr, 2007). Показатель ЕД50 для обратимого острого повреждения увеличился с 20 до 27 Гр, ЕД50 для позднего повреждения увеличилась с 16 до 22 Гр (ФИД 1,35 и 1,38 соответственно). Если препарат назначался после облучения, никакого защитного эффекта не наблюдалось. Палифермин изменяет пролиферацию и дифференцировку эпители-

альных и эндотелиальных клеток и обеспечивает временное увеличение пролиферации мочевого эпителия, наблюдавшейся у крыс и обезьян (Yi et al., 1995). Однако небольшое снижение числа клеток уротелия наблюдается во время острого периода после облучения; таким образом, защитные эффекты палифермина в мочевом пузыре могут быть связаны с его способностью ингибировать воспалительные реакции либо предохранять капиллярную эндотелиальную барьерную функцию в облученной ткани (Gillis et al., 1999; Jaal and Dorr, 2007). Положительное действие палифермина на позднее повреждение мочевого пузыря, как предполагали, было обусловлено защитой от тяжелого раннего повреждения с последующим уменьшением поздних повреждений (Dorr and Bentzen, 1999; Jaal and Dorr, 2007).

### 3.3.9. Костно-мышечная система

(633) Сравнительно немного исследований по сравнению с другими системами органов проведено по модификации лучевых реакций в костно-мышечной системе.

*Акцепторы свободных радикалов*

(634) Различные акцепторы свободных радикалов, включая аскорбат, витамин $B_2$ и маннитол, использовались с целью уменьшения действия высоких доз на костную ткань, как это делается при стерилизации костных трансплантатов для консервации тканей. Положительные эффекты таких соединений в контексте доз радиации, обычно использующихся для терапевтического облучения, не были оценены. Однако возникают вопросы, связанные с противоопухолевой защитой при использовании таких соединений.

(635) Среди различных радиопротекторов, которые были протестированы в терапевтических дозах, основное внимание привлек амифостин, оценка эффективности которого в литературе противоречива. Например, несмотря на то, что амифостин защищает от повреждения кожи, он не оказывает влияния на тибиальный рост крысят (Constine et al., 1987), отсаженных от матери в раннем возрасте. В то же время еще одна группа исследователей показала, что амифостин был довольно эффективен в снижении радиационно-индуцированного угнетения роста костей у кроликов (Forrest et al., 2002; La Scala et al., 2005). Другие исследования показали умеренные защитные эффекты амифостина и усиление эффекта при совмещении амифостина с пентоксифиллином и мизопростолом или селеном (Damron et al., 2004, 2006). Пентоксифиллин, применяемый отдельно, показан для защиты от радиационно-индуцированного повреждения метаэпифизарной зоны роста (Pateder et al., 2002).

(636) Мелатонин, по-видимому, способен оказывать некоторое защитное действие на рост костей у крыс (Topkan et al., 2008). В данном исследовании защитный эффект мелатонина был сильнее эффекта амифостина, а добавление амифостина к мелатонину не обеспечивало дополнительную защиту.

(637) Некоторые другие соединения были также протестированы на моделях животных с радиационно-индуцированной потерей костной массы или по-

давлением роста. Например, было показано, что триоксид мышьяка уменьшает потерю костной массы после радиотерапии, а также проявляет противораковые и антиангиогенные свойства (Kumar et al., 2008). Как и следовало ожидать, дифосфонат, вероятно, уменьшает неблагоприятное влияние облучения на остеогенез (Ubios et al., 1986).

*Факторы роста*

(638) Фактор роста, костный морфогенетический белок-2 (BMP-2), проходит тестирование в настоящее время как индуктор дифференцировки остеобластов, а также как модификатор радиационного ответа (Springer et al., 2008). Интересно, что в этом исследовании и BMP-2, и основной фактор роста фибробластов (bFGF), когда они применялись по отдельности, усиливали постлучевой остеогенез. Напротив, когда эти два фактора роста назначались совместно, они оказывали неблагоприятное воздействие на остеогенез.

*Гипербарический кислород*

(639) Лечение гипербарическим кислородом оказывает положительное влияние во многих ситуациях с отдаленными радиационно-индуцированными повреждениями, включая костно-мышечное радиационное поражение (Feldmeier and Hampson, 2002). Однако применимость гипербарического кислорода остается спорной в связи с трудностями в исследовании эффекта и проблемами, связанными с проведением рандомизированных клинических испытаний.

*Стволовые клетки*

(640) Еще меньше информации об использовании традиционных лучевых модификаторов ответа для радиопротекторного воздействия на скелетные мышцы. Однако имеются данные, привлекающие внимание относительно сателлитных клеток скелетных мышц. Эти клетки, расположенные ниже базальной пластинки, которая окружает каждое мышечное волокно, являются клетками-предшественниками для роста и репарации мышц. Сателлитные клетки играют существенную роль в поддержании здорового состояния скелетных мышц; они привлекли значительное внимание, поскольку проявляют свойства, характерные для стволовых клеток. После различных типов экспериментального повреждения, включая радиационное поражение, сателлитные клетки способны пролиферировать и регенерировать новые мышечные волокна (Adams et al., 2002; Collins et al., 2005). Хотя применимость этой концепции в отношении радиационных повреждений требует дальнейшей разработки, использование сателлитных клеток может, как представляется, стать перспективным подходом к предотвращению или преодолению радиационно-индуцированного повреждения мышц.

### 3.3.10. Эндокринная система

*Диагностика и лечение радиационно-индуцированного дефицита гормона роста (GH)*

(641) Все дети, у которых имело место облучение черепа в результате терапии рака, должны регулярно измерять рост до достижения окончательного

роста взрослого человека. Точное измерение роста в положении сидя и стоя рекомендуется через каждые 3–6 месяцев (SIGN, 2004). У детей, которые подвергались облучению черепа, значительная девиация роста за 12-месячный период (определяемая как скорость роста ниже 25-го процентиля или снижение высоты на >1 среднеквадратического отклонения) при отсутствии других заболеваний указывает на клинически значительный дефицит ГР.

(642) Дети со сниженной скоростью роста должны быть проверены на содержание ГР. Дефицит ГР определяется по ослаблению ответной реакции ГР на фармакологические стимуляторы. Несмотря на то что 24-часовая спонтанная секреция ГР является самым чувствительным методом оценки, в клинических условиях она мало применима. Тест на инсулиновую резистентность является общепринятым «золотым стандартом» для исследования дефицита ГР у облученных пациентов (Lissett et al., 2001). Стандартные провокационные пробы могут дать ложные отрицательные результаты, особенно после низкой дозы облучения черепа, и должны интерпретироваться с осторожностью. Снижение уровня ГР-зависимых маркеров, инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и IGF-связывающего белка 3 (IGFBP-3) надежно, но не специфично для дефицита ГР, но может предоставить дополнительную биохимическую информацию (Shalet et al., 1998).

(643) Заместительная терапия ГР у детей с радиационно-индуцированным дефицитом ГР увеличивает скорость роста, и реакция ГР сопоставима с той, которая наблюдается у детей с идиопатическим дефицитом ГР, по крайней мере, в краткосрочной перспективе. Продолжение терапии ГР до достижения конечной величины роста сохранит начальный процентиль высоты и, скорее, предотвратит дальнейшую потерю в росте, чем обеспечит возможность догнать в росте, что имело бы место при классическом дефиците ГР (Clayton et al., 1988 a, b; Sulmont et al., 1990). Причина этой субоптимальной реакции ГР является, вероятно, многофакторной и включает спинномозговое облучение, преждевременное половое созревание, отсроченное начало терапии ГР и ее неадекватность.

(644) Возникает озабоченность относительно безопасности лечения замещением ГР у перенесших рак в детском возрасте, хотя эта озабоченность не была обоснована. Максимальный риск рецидива имеет место в течение первых двух лет после постановки диагноза. Данные, полученные при проведении как единичных, так масштабных мониторинговых исследований при участии многих медицинских центров, не показали увеличения риска рецидива опухоли или вероятности *de novo* озлокачествления у детей, получавших заместительную терапию ГР, через два или более лет после завершения основного лечения (Shalet et al., 1997; Price et al., 1998; Swerdlow et al., 2000). Заместительная терапия ГР рекомендуется детям с доказанным дефицитом ГР, но с хорошим двухгодичным прогнозом на период после лечения. Когда причина нарушения роста не ясна, попытка применения ГР может быть целесообразной (SIGN, 2004).

(645) Выработка ГР возрастает в 2 раза в пубертатный период, и, несмотря на предыдущие рекомендации стимулировать ГР у половозрелых лиц, перенесших рак в детском возрасте, нет убедительных доказательств какого-либо дополнительного положительного эффекта. Более высокие дозы ГР могут быть вредны-

ми для этих пациентов, ускоряя развитие скелета и сокращая продолжительность пубертатного периода. Перспективные предварительные результаты появляются из альтернативного подхода, совмещающего аналог GnRH с заместительной терапией ГР с целью остановить пубертатное развитие и отсрочить замыкание зоны роста эпифиза и, таким образом, продолжить линейный рост (Adan et al., 2000; Mericq et al., 2000). У детей, получающих только облучение черепа, увеличение роста является следствием роста позвоночника, однако у тех, кто получал краниоспинальное облучение, скелетная диспропорция может усугубляться, поскольку прибавление в росте будет происходить за счет роста ног.

(646) Дефицит ГР является постоянным, поэтому рекомендуется пожизненная терапия. Активное клиническое наблюдение таких взрослых лиц является необходимым для продолжения лечения эндокринопатий.

*Скрининг и лечение радиационно-индуцированных заболеваний щитовидной железы*

(647) Клиническое обследование имеет ограниченную ценность в отношении обнаружения узелковых образований в щитовидной железе, в то время как обычное ультразвуковое исследование может быть достаточно чувствительным инструментом скрининга, поскольку узелковые образования щитовидной железы регистрируются в 35–40% аутопсий или оперативных вмешательств среди населения в целом (Gleeson et al., 2002). Радиоизотопное сканирование в настоящее время проходит оценку. Лицам, перенесшим рак в детском возрасте и получавшим радиотерапию на область шеи, мозг или позвоночный столб, рекомендуется проходить клиническое обследование с необходимостью проверки функции щитовидной железы регулярно в течение всей жизни (SIGN, 2004). Не проводилось качественных исследований, которые бы касались проблемы скрининга щитовидной железы или вторичных раков щитовидной железы. Выжившим, которые находятся в зоне риска, необходима соответствующая консультативная помощь, и в случае, если они обнаружат пальпируемое образование в области шеи, им необходимо срочно обратиться за медицинской помощью.

(648) Гормональная заместительная терапия щитовидной железы безопасна и эффективна, хотя осторожность необходима у больных, ранее принимавших антрациклины, в связи с риском дисфункции сердца. Нет никаких доказательств, которые позволяли бы поддержать или отвергнуть использование тироксина при компенсированном гипотиреозе, однако гарантированное назначение его этой группе пациентов является спорным, поскольку гиперстимуляция с постоянно повышенным уровнем тиреостимулирующего гормона (TSH) может теоретически способствовать злокачественному изменению.

*Лечение дефицита АКТГ*

(649) Дефицит АКТГ является потенциально опасным для жизни состоянием. После идентификации дефицита с использованием теста на инсулиновую резистентность требуется пожизненная заместительная терапия гидрокортизоном, а при хирургическом вмешательстве или сопутствующем заболевании могут потребоваться повышенные дозы.

*Лечение радиационно-индуцированного нарушения секреции гонадотропинов*

(650) Дефицит гонадотропинов возрастает со временем после облучения черепа в дозе >50 Гр (фракции по 2 Гр) с кумулятивной частотой возникновения 20–50%, отмечаемой среди пациентов с длительным сроком наблюдения после опухолей мозга негипофизарной локализации. Облучение черепа вследствие гипофизарных опухолей ассоциируется с дефицитом гонадотропина, который отмечается у 33% и 66% пациентов с 5-летним выживанием после облучения в дозах 20 Гр и 35–40 Гр (фракции по 2 Гр) соответственно (Littley et al., 1989). Это может проявляться в виде спектра аномалий от субклинической биохимической недостаточности при GnRH-тестировании до клинически выявляемого гипогонадизма. Базальные уровни тиреостимулирующего или фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ/ФСГ) обычно нормальные или низкие со сниженными концентрациями половых гормонов, а тестирование GnRH демонстрирует отсроченный пик гонадотропиновой реакции и/или отсроченное снижение, указывающее на повреждение гипоталамуса. На повреждение гипофиза указывает неочевидная реакция; смешанная реакция может указывать на повреждение гипоталамуса и гипофиза. Существует возможность восстановить гипофизарную функцию и, таким образом, дифференцировать между первичной и вторичной гипофизарной атрофией посредством повторного интермиттирующего введения GnRH (Yoshimoto et al., 1975). В этой ситуации лечение GnRH дало бы возможность восстановить гонадную функцию (Hall et al., 1994).

(651) Все дети должны регулярно проходить обследование в подростковом возрасте и шкалирование по Таннеру соответственно возрасту и данным клинических обследований (SIGN, 2004). У постпубертатных мужчин тестикулярный объем <12 мл сильно коррелирует со сниженным сперматогенезом. Гормональные исследования сывороточного (ЛГ/ФСГ) тестостерона и эстрадиола у мужчин и женщин соответственно также должны проводиться регулярно. Ингибин В сильно коррелирует с функцией клеток Сертоли и сперматогенезом у мужчин и с антимюллеровым гормоном (АМН) у женщин, что отражает примордиальный фолликулярный резерв.

(652) Преждевременное половое созревание определяется как развитие вторичных половых признаков более чем на два стандартных отклонения раньше, чем в среднем в популяции; общепринятым является <8 лет для девочек и <9 лет для мальчиков. Низкодозовое облучение черепа дозами <24 Гр (фракции по 2 Гр) исторически использовалось для направленного лечения ЦНС при ОЛЛ, ассоциируется с преждевременным половым созреванием преимущественно девочек (Leiper et al., 1987). С другой стороны, при дозах облучения на череп 25–50 Гр (фракции по 2 Гр) нет никаких гендерных различий в частоте возникновения преждевременного полового созревания (Ogilvy-Stuart et al., 1994). Клиническое влияние преждевременной активации гонадной оси осложняется сопутствующей недостаточностью ГР, приводящей к ослаблению пубертатного ростового скачка. Аналоги GnRH могут использоваться для того, чтобы остановить пубертатную прогрессию, а также максимизировать пользу от заместительной терапии ГР.

### 3.3.11. Нервная система

*Противовоспалительные и антикоагулянтные средства*

(653) Существует ряд несистематизированных клинических отчетов о положительных эффектах стероидов при лечении отсроченного радиационного некроза мозга (Shaw and Bates, 1984; Soffietti et al., 1985); эти эффекты, вероятно, являются результатом восстановления эндотелиальных соединений в пределах микроциркуляторного русла мозга и последующего уменьшения отека мозга. Имеется также несистемная информация о благоприятных эффектах антикоагулянтной терапии у больных с поздним некрозом мозга, миелопатией или плексопатией, которые оказались нечувствительны к дексаметазону (Glantz et al., 1994).

(654) Ежедневные инъекции дексаметазона предотвращают раннее повышение сосудистой проницаемости после облучения левого полушария кроликов однократной дозой в 30 Гр (Blomstrand et al., 1975) и значительно уменьшают отек спустя неделю и месяц после интерстициального облучения мозга обезьян (Tada et al., 1997). В отдельных случаях показано, что стероидный противовоспалительный препарат меклофенамат может предотвратить развитие отека и гидроцефалии у обезьян после дозы в 20 Гр (Halpern et al., 1984). Однако назначение дексаметазона в течение 24 дней после общего облучения мозга или внутритканевого фокального облучения мозга у обезьян не оказывало никакого воздействия на последующие долгосрочные изменения поведения, нарушения моторики или радиационный некроз (Martins et al., 1979; Tada et al., 1997).

(655) Применение высоких доз дексаметазона снижало капиллярную проницаемость и задерживало развитие параплегии у крыс после облучения спинного мозга в дозе 30 Гр (Delattre et al., 1988). Напротив, применение длительного курса дексаметазона в очень низких дозах усиливало тяжесть лучевого миелита у крыс (Geraci et al., 1993).

(656) Недавно возник интерес к применению агонистов противовоспалительных пероксисомального пролиферативно-активированного рецептора (PPAR) с целью подавления воспалительных нарушений головного мозга после общего облучения мозга. Исследования *in vitro* продемонстрировали значительное сдерживание пострадиационных воспалительных реакций в микроглиальных клетках в результате применения агонистов PPARa (Ramanan et al., 2008). Исследования *in vivo* у крыс показали, что агонист PPARy, применяемый до общего облучения головного мозга и в течение 4 или 54 недель после него, предотвращал нарушение когнитивной функции, индуцированной дозой в 40–45 Гр (разделенных на 8 или 9 фракций) (Zhao et al., 2007). Поскольку данные препараты относительно малотоксичны и уже используются в клинике в качестве антидиабетических средств, они, как представляется, являются кандидатами на клинические испытания на больных раком, прошедших терапевтическое облучение мозга.

*Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов AII*

( 657) В головном мозге есть функционирующая ренин-ангиотезиновая система (RAS), которая задействована в модуляции гематоэнцефалического барьера (BBB), а также памяти и познавательной функции (Robbins and Diz, 2006).

Исследования показали, что антагонисты ангиотензиновых рецепторов повышают познавательную функцию у больных с артериальной гипертензией, независимо от понижения артериального давления (Tedesco et al., 2002). В экспериментальных крысиных моделях длительный прием ингибиторов АПФ снижал тяжесть зрительной нейропатии после стереотактического облучения мозга дозой в 30 Гр (Kim et al., 2004). Постоянный прием антагонистов ангиотензиновых рецепторов также предотвращал или снижал повреждение когнитивной функции у крыс после фракционированного общего облучения головного мозга (40 Гр в 8 фракциях). Непрерывное применение препарата за 3 дня до облучения полностью снимало радиационно-индуцированное нарушение когнитивной функции через 6 месяцев и 1 год. Применение препарата до, во время облучения и в течение 5 недель после облучения значительно снижало, но не устраняло нарушения когнитивной функции (Robbins et al., 2009).

*Тиолы и акцепторы радикалов*

(658) Интратекальное назначение амифостина, тиолового акцептора радикалов, перед облучением спинного мозга крыс приводило к значительному повышению медианного времени до развития миелопатии, оцененный ФИД соответствовал 1,3 (Spence et al., 1986).

*Факторы роста*

(659) Экспериментальные исследования показали, что факторы роста, включая инсулиноподобный фактор роста 1 (IFG-1), фактор роста тромбоцитов (PDGF) или основной фактор роста фибробластов (bFGF), применяемые в течение нескольких дней до облучения спинного мозга, могут увеличить латентный период, предшествующий развитию некроза. Комбинирование интратекального IGF с амифостином приводит к увеличению радиорезистентности приблизительно на 7% (Nieder et al., 2005, 2007). Часть защитного эффекта bFGF может быть обусловлена ингибированием апоптоза эндотелиальных клеток в течение 1 дня после облучения, как было показано на облученном спинном мозге мышей (Pena et al., 2000).

(660) Гипоксия и повышение экспрессии VEGF связаны с нарушением гематоэнцефалического барьера, предшествующим некрозу белого вещества и параличу после облучения спинного мозга (Li et al., 2001). Данное наблюдение привело к клиническим испытаниям бевацизумаба (Bevacizumab), представляющего собой моноклональные антитела против VEGF, после облучения головного мозга. Сообщалось о значительных сокращениях отека мозга, хотя и у небольшого количества пациентов (Gonzalez et al., 2007; Torcuator et al., 2009).

*Другие модификаторы*

(661) Применение полиненасыщенных жирных кислот (PUFA), гамма-линоленовой кислоты (GLA) эффективно снижало повреждения в облученном спинном мозге у свиней приблизительно с 10%-м увеличением переносимой дозы (Hopewell et al., 1994b). GLA была впоследствии протестирована в сочетании с радиохирургией на предмет использования для лечения пациентов со зна-

чительными артериовенозными пороками развития (Sims and Plowman, 2001). В группе, принимавшей GLA, значительно реже наблюдались постоянные осложнения, но при этом отмечалась менее эффективная облитерация поражений, поэтому полный терапевтический эффект отсутствовал.

(662) Такие вазоактивные препараты, как дипиридамол (увеличивает кровоток и уменьшает тромбоз) и десферриоксан в комбинации с низкожелезистой диетой (снижает реперфузионные нарушения), назначенные через 17 недель после облучения, задерживают развитие атаксии и увеличивают резистентность спинного мозга у крыс приблизительно на 10% (Hornsey et al., 1990).

*Стволовые клетки*

(663) Rezvani (2001) и его коллеги показали, что трансплантация невральных предшественников может использоваться с целью снижения радиационно-индуцированной миелопатии у крыс. Иммортализованные невральные стволовые клетки были введены напрямую в спинной мозг через 3 месяца после облучения. Выживание без наличия паралича значительно возрастало у крыс, получивших стволовые клетки, но судьба донорских клеток не отслеживалась, биологические механизмы эффекта пока не ясны.

## 3.4. Литература


Aapro, M.S., Cameron, D.A., Pettengell, R., et al., 2006. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur. J. Cancer 42, 2433–2453.

Abelson, P.H. and Kruger, P.G., 1949. Cyclotron-induced radiation cataracts. Science 110, 655–657.

Adams, G.R., Caiozzo, V.J., Haddad, F., et al., 2002. Cellular and molecular responses to increased skeletal muscle loading after irradiation. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 283, C1182–C1195.

Adan, L., Sainte-Rose, C., Souberbielle, J.C., et al., 2000. Adult height after growth hormone (GH) treatment for GH deficiency due to cranial irradiation. Med. Pediatr. Oncol. 34, 14–19.

Ainsbury, E.A., Bouffler, S.D., Dorr, W., et al., 2009. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. Radiat. Res. 172, 1–9.

Аклеев, А.В., Силкина, Л.А., Кожеуров, В.П. и др., 1995. Влияние пищевой добавки на состояние здоровья хронически облученных лиц. Экология Южного Урала 1, 13–20.

Aleman, B.M., Van den Belt-Dusebout, A.W., De Bruin, M.L., et al., 2007. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood 109, 1878–1886.

Alfieri, A.B. and Gardner, C.J., 1998. Effects of GR203040, an NK1 antagonist, on radiation-and cisplatin-induced tissue damage in the ferret. Gen. Pharmacol. 31, 741–746.

Ambrus, J.L., Ambrus, C.M., Lillie, D.B., et al., 1984. Effect of sodium meclofenamate on radiation-induced esophagitis and cystitis. J. Med. 15, 81–92.

Andreassen, C.N., Grau, C., Lindegaard, J.C., 2003. Chemical radioprotection: a critical review of amifostine as a cytoprotector in radiotherapy. Semin. Radiat. Oncol. 13, 62–72.

Андрющенко, В.Н., Иванов, А.А., Мальцев, В.Н., 1996. Противолучевое действие веществ микробного происхождения. Радиационная Биология. Радиоэкология 36, 195–208.

Anscher, M.S., Thrasher, B., Rabbani, Z., et al., 2006. Antitransforming growth factor-beta antibody 1D11 ameliorates normal tissue damage caused by high-dose radiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 65, 876–881.

Anscher, M.S., Thrasher, B., Zgonjanin, L., et al., 2008. Small Molecular Inhibitor of Transforming Growth Factor-beta Protects Against Development of Radiation-Induced Lung Injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 71, 829–837.

Antonadou, D., Coliarakis, N., Synodinou, M., et al., 2001. Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 51, 915–922.

Antonadou, D., Throuvalas, N., Petridis, A., et al., 2003. Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 57, 402–408.

Arango, V., Ettarh, R.R., Holden, G., et al., 2001. BB-10010, an analog of macrophage inflammatory protein-1α, protects murine small intestine against radiation. Dig. Dis. Sci. 46, 2608–2614.

Ataya, K., Pydyn, E., Ramahi-Ataya, A., et al., 1995. Is radiation-induced ovarian failure in rhesus monkeys preventable by luteinizing hormone-releasing hormone agonists?: Preliminary observations. J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 790–795.

Athanassious, H., Antonadou, D., Coliarakis, N., et al., 2003. Protective effect of amifostine during frationated radiotherapy in patients with pelvic carcinomas: results of a randomized trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 56, 1154–1160.

Baker, T.G., 1978. Effects of ionizing radiations on mammalian oogenesis: a model for chemical effects. Environ. Health Perspect. 24, 31–37.

Baughan, C.A., Canney, P.A., Buchanan, R.B., et al., 1993. A randomized trial to assess the efficacy of 5-aminosalicylic acid for the prevention of radiation enteritis. Clin. Oncol. 5, 19–24.

Baum, C.A., Biddle, W.L., Miner, P.B., 1989. Failure of 5-aminosalicylic acid enemas to improve chronic radiation proctitis. Dig. Dis. Sci. 34, 758–760.

Belkacemi, Y., Gligorov, J., Ozsahin, M., et al., 2008. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. Ann. Oncol. 19, 1110–1116.

Ben-Josef, E., Han, S., Tobi, M., et al., 2002. Intrarectal application of amifostine for the prevention of radiation-induced rectal injury. Semin. Radiat. Oncol. 12, 81–85.

Benkovic, V., Orsolic, N., Knezevic, A.H. et al., 2008. Evaluation of the radioprotective effects of propolis and flavonoids in gamma-irradiated mice: the alkaline comet assay study. Biol. Pharm. Bull. 31, 167–172.

Bennett, L.R., Chastain, S.M., Flint, J.S., et al., 1953. Late effects of roentgen irradiation. I. Studies on rats irradiated under anoxic anoxia. Radiology 61, 411–419.

Benson, A.B., Ajani, A.J., Catalano, R.B., et al., 2004. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. J. Clin. Oncol. 22, 2918–2926.

Benyahia, B., Campana, F., Perdereau, B., et al. 1996. The effects of superoxide dismutase topical treatment on human skin radiofibrosis: A pathological study. Breast 5, 75–81.

Berdjis, C.C., 1960. Cortisone and radiation. III. Histopathology of the effect of cortisone on the irradiated rat kidney. Arch. Pathol. 69, 431–439.

Beyzadeoglu, M., Balkan, M., Demiriz, M., et al., 1997. Protective effect of vitamin A on acute radiation injury in the small intestine. Radiat. Med. 15, 1–5.

Bhandoola, A. and Sambandam, A., 2006. From stem cell to T cell: one route or many? Nat. Rev. Immunol. 6, 117–126.

Bird, B.R. and Swain, S.M., 2008. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. Clin. Cancer Res. 14, 14–24.

Blodi, F. C., 1960. The effects of experimental x-radiation on the cornea. Arch. Ophthalmol. 63, 20–29.

Blomstrand, C., Johansson, B., Rosengren, B., 1975. Dexamethasone effect on blood-brain barrier damage caused by acute hypertension in x-irradiated rabbits. Acta Neurol. Scand. 52, 331–334.

Boekelheide, K., Schoenfeld, H.A., Hall, S.J., et al., 2005. Gonadotropin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix) therapy fails to protect nonhuman primates (Macaca arctoides) from radiation-induced spermatogenic failure. J. Androl. 26, 222–234.

Boerma, M., Roberto, K.A., Hauer-Jensen, M., 2008a. Prevention and treatment of functional and structural radiation injury in the rat heart by pentoxifylline and alpha- tocopherol. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 72, 170–177.

Boerma, M., Wang, J., Burnett, A.F., et al., 2007. Local administration of interleukin-11 ameliorates intestinal radiation injury. Cancer Res. 67, 9501–9506.

Boerma, M., Wang, J., Corbley, M.J., et al., 2008b.Targeting TGF-β as a Strategy to Ameliorate Intestinal Side Effects of Radiation Therapy. In: Jakowlew, S. (Ed.), Transforming Growth Factor-Beta in Cancer Therapy. Humana Press, Totawa, NJ, pp. 589–608.

Boerma, M., Wang, J., Richter, K.K., et al., 2006. Orazipone, a locally acting immunomodulator, ameliorates intestinal radiation injury: a preclinical study in a novel rat model. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 66, 552–559.

Bolotin, E., Smogorzewska, M., Smith, S., et al., 1996. Enhancement of thymopoiesis after bone marrow transplant by in vivo interleukin-7. Blood 88, 1887–1894.

Bonsack, M.E., Felemovicius, I., Baptista, M.L., et al., 1999. Radioprotection of the intestinal mucosa of rats by probucol. Radiat. Res. 151, 69–73.

Booth, C., Booth, D., Williamson, S., et al., 2004. Teduglutide ([Gly2]GLP-2) protects small intestinal stem cells from radiation damage. Cell Prolif. 37, 385–400.

Bourguignon, M.H., Gisone, P.A., Perez, M.R., et al., 2005. Genetic and epigenetic features in radiation sensitivity. Part II: implications for clinical practice and radiation protection. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 32, 351–368.

Bravard, A., Ageron-Blanc, A., Alvarez, S., et al., 2002. Correlation between antioxidant status, tumorigenicity and radiosensitivity in sister rat cell lines. Carcinogenesis 23, 705–711.

Brennemann, W., Brensing, K.A., Leipner, N., et al., 1994. Attempted protection of spermatogenesis from irradiation in patients with seminoma by D-Tryptophan-6 luteinizing hormone releasing hormone. Clin. Investig. 72, 838–842.

Brown, J.M. and Attardi, L.D., 2005. The role of apoptosis in cancer development and treatment response. Nat. Rev. Cancer 5, 231–237.

Brown, J.M. and Probert, J.C., 1975. Early and late radiation changes following a second course of irradiation. Radiology 115, 711–716.

Brown, M. S., Buchanan, R. B., Karran, S. J., 1980. Clinical observations on the effects of elemental diet supplementation during irradiation. Clin. Radiol. 31, 19–20.

Brown, N.P., 1997. The lens is more sensitive to radiation than we had believed. Br. J. Ophthalmol. 81, 257

Browne, D., Weiss, J.F., MacVittie, T.J., et al., 1990. Treatment of Radiation Injuries. Plenum Press, New York.

Burdelya, L.G., Krivokrysenko, V.I., Tallant, T.C., et al., 2008. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. Science 320, 226–230.

Butturini, A., Gale, R.P., Lopes, D.M., et al., 1988. Use of recombinant granulocyte- macrophage colony stimulating factor in the Brazil radiation accident. The Lancet 471–474.

Caldwell, W.L., 1971. The effect of prednisolone on fatal postirradiation nephritis in rabbits. Radiology 98, 431–433.

Caloglu, M., Yurut-Caloglu, V., Cosar-Alas, R., et al., 2007. An ambiguous phenomenon of radiation and drugs: recall reactions. Onkologie 30, 209–214.

Campana, F., Zervoudis, S., Perdereau, B., et al., 2004. Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis. J Cell Mol Med 8, 109–116.

Campos, F.G., Waitzberg, D.L., Mucerino, D.R., et al., 1996. Protective effects of glutamine enriched diets on acute actinic enteritis. Nutricion Hospitalaria 11, 167–177.

Cao, S., Black, J.D., Troutt, A.B., et al., 1998. Interleukin 15 offers selective protection from irinotecan-induced intestinal toxicity in a preclinical animal model. Cancer Res. 58, 3270–3274.

Cardinale, D., Colombo, A., Sandri, M.T., et al., 2006. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. Circulation 114, 2474–2481.

Carroll, M.P., Zera, R.T., Roberts, J.C., et al., 1995. Efficacy of radioprotective agents in preventing small and large bowel radiation injury. Dis. Colon Rectum 38, 716–722.

Cassady, J.R., Richter, M.P., Piro, A.J., et al., 1975. Radiation-adriamycin interactions: preliminary clinical observations. Cancer 36, 946–949.

Chamberlain, G., Fox, J., Ashton, B., et al., 2007. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. Stem Cells 25, 2739–2749.

Chapel, A., Bertho, J.M., Bensidhoum, M., et al., 2003. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome. J. Gene Med. 5, 1028–1038.

Chen, L., Brizel, D.M., Rabbani, Z.N., et al., 2004. The protective effect of recombinant human keratinocyte growth factor on radiation-induced pulmonary toxicity in rats. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 60, 1520–1529.

Чертков К.С., 2004. Методы раннего лечения острой лучевой болезни. Радиационная Медицина 4, 728–739.

Christensen, H.D. and Haley, T.J., 1968. Distribution of substance P in the central nervous system and small intestine of the rat after X-irradiation. Radiat. Res. 33, 588–595.

Chung, B., Barbara-Burnham, L., Barsky, L., et al., 2001. Radiosensitivity of thymic interleukin-7 production and thymopoiesis after bone marrow transplantation. Blood 98, 1601–1606.

Clark, J.I. and Steele, J.E., 1992. Phase-separation inhibitors and prevention of selenite cataract. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 89, 1720–1724.

Clayton, P.E., Shalet, S.M., Price, D.A., 1988a. Growth response to growth hormone therapy following cranial irradiation. Eur. J. Pediatr. 147, 593–596.

Clayton, P.E., Shalet, S.M., Price, D.A., 1988b. Growth response to growth hormone therapy following craniospinal irradiation. Eur. J. Pediatr. 147, 597–601.

Cogan, D.G., Martin, S.F., Kimura, S.J., 1949. Atom bomb cataracts. Science 110, 654.

Cohen, E.P., Irving, A.A., Drobyski, W.R., et al., 2008. Captopril to mitigate chronic renal failure after hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 70, 1546–1551.

Cohen, E.P., Moulder, J.E., Fish, B.L., et al., 1994. Prophylaxis of experimental bone marrow transplant nephropathy. J. Lab. Clin. Med. 124, 371–380.

Collins, C.A., Olsen, I., Zammit, P.S. et al., 2005. Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. Cell 122, 290–301.

Constine, L.S., Rubin, P., Gregory, P., 1987. The differential protection by WR2721 of skin versus growing cartilage following irradiation in weanling rats. Radiat. Res. 110, 61–71.

Cossu, F., Rombi, G., Aresu, G. et al., 1991. [Radiosensitivity of lymphocyte subpopulations in subjects with systemic lupus erythematosus. An in vitro preliminary study]. Radiosensibilità delle sottopopolazioni linfocitarie in soggetti affetti da lupus eritematodes sistemico. Studio preliminare «in vitro». Minerva Med. 82, 239–249.

Cotreau, M.M., Stonis, L., Strahs, A., et al., 2004. A multiple-dose, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamic study of oral recombinant human interleukin-11 (oprelvekin). Biopharm. Drug Dispos. 25, 291–296.

Craighead, P.S. and Young, S., 1998. Phase II study assessing the feasibility of using elemental supplements to reduce acute enteritis in patients receiving radical pelvic radiotherapy. Am. J. Clin. Oncol. 21, 573–578.

Crawford, L.M., 2002. New drug and biological drug products: Evidence needed to demonstrate effectiveness of new drugs when human efficacy studies are not ethical or feasible. Agency: FDA, HHS Action: Final Rule 21 CFR parts 314 and 601. Federal Register. Dept. of Health and Human Services 67, 37988.
Cunliffe, P.N., Mann, J.R., Cameron, J.H., et al., 1975. Radiosensitivity in ataxia telangiectasia. Brit. J. Radiol. 48, 373–376.
Cuscela, D., Coffin, D., Lupton, G.P., et al., 1996. Protection from radiation-induced alopecia with topical application of nitroxides: fractionated studies. Cancer J. Sci. Am. 2, 273–278.
Damron, T.A., Horton, J.A., Naqvi, A., et al., 2006. Combination radioprotectors maintain proliferation better than single agents by decreasing early parathyroid hormone-related protein changes after growth plate irradiation. Radiat. Res. 165, 350–358.
Damron, T.A., Spadaro, J.A., Horton, J.A., et al., 2004. Combinations of radioprotectants spare radiation-induced damage to the physis. Clin. Orthop. Relat. Res. 426, 110–116.
Darden Jr., E.B., Christenberry, K.W., Jernigan, M.C. et al., 1968. Influence of hypoxia on late somatic effects of radiation in mice. Radiat. Res. 35, 555.
Davis, J.G., Wan, X.S., Ware, J.H., et al., 2010. Dietary supplements reduce the cataractogenic potential of proton and HZE-Particle Radiation in Mice. Radiat. Res. 173, 353–361.
Delaney, J.P., Bonsack, M., Hall, P., 1992. Intestinal radioprotection by two new agents applied topically. Ann. Surg. 216, 417–422.
Delaney, J.P., Bonsack, M.E., Felemovicius, I., 1994b. Misoprostol in the intestinal lumen protects against radiation injury of the mucosa of the small bowel. Radiat. Res. 137, 405–409.
Delaney, J.P., Bonsack, M.E., Felemovicius, I., 1994a. Radioprotection of the rat small intestine with topical WR-2721. Cancer 74, 2379–2384.
Delanian, S., 1998. Striking regression of radiation-induced fibrosis by a combination of pentoxifylline and tocopherol. Br. J. Radiol. 71, 892–894.
Delanian, S., Baillet, F., Huart, J., et al., 1994. Successful treatment of radiation-induced fibrosis using liposomal Cu/Zn superoxide dismutase: clinical trial. Radiother. Oncol. 32, 12–20.
Delanian, S., Porcher, R., Balla-Mekias, S., et al., 2003. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation- induced fibrosis. J. Clin. Oncol. 21, 2545–2550.
Delanian, S., Chatel, C., Porcher, R., Depondt, J., Lefaix, J.L. 2010. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): A Phase II Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jul 15. [Epub ahead of print].
Delattre, J.Y., Rosenblum, M.K., Thaler, H.T., et al., 1988. A model of radiation myelopathy in the rat. Pathology, regional capillary permeability changes and treatment with dexamethasone. Brain 111 ( Pt 6), 1319–1336.
Denekamp, J., 1975. Residual radiation damage in mouse skin 5 to 8 months after irradiation. Radiology 115, 191–195.
Denekamp, J., Michael, B.D., Rojas, A., et al., 1982. Radioprotection of mouse skin by WR-2721: the critical influence of oxygen tension. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8, 531–534.
Denekamp, J., Stewart, F. A., Rojas, A., 1983. Is the outlook grey for WR-2721 as a clinical radioprotector? Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 9, 1247–1249.
Dion, M.W., Hussey, D.H., Osborne, J.W., 1989. The effect of pentoxifylline on early and late radiation injury following fractionated irradiation in C3H mice. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 17, 101–107.
Donaldson, S.S., Glick, J.M., Wilbur, J.R., 1974. Letter: Adriamycin activating a recall phenomenon after radiation therapy. Ann. Intern. Med. 81, 407–408.
Dorr, W. and Bentzen, S.M., 1999. Late functional response of mouse urinary bladder to fractionated X-irradiation. Int J Radiat Biol 75, 1307–1315.

Dorr, W., Eckhardt, M., Ehme, A., et al., 1998. Pathogenesis of acute radiation effects in the urinary bladder. Experimental results. Strahlenther. Onkol. 174 Suppl 3, 93–95.
Douglass, H.O., Milliron, S., Nava, H., et al., 1978. Elemental diet as an adjuvant for patients with locally advanced gastrointestinal cancer receiving radiation therapy: a prospectively randomized study. J. Parenter. Enteral.Nutr. 2, 682–686.
Down, J.D., Laurent, G.J., McAnulty, R.J., et al., 1984. Oxygen-dependent protection of radiation lung damage in mice by WR 2721. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 46, 597–607.
Duan, H.F., Wu, C.T., Wu, D.L., et al., 2003. Treatment of myocardial ischemia with bone marrow-derived mesenchymal stem cells overexpressing hepatocyte growth factor. Mol. Ther. 8, 467–474.
Durovic, B., Spasic-Jokic, V., Durovic, B., 2008. Influence of occupational exposure to low-dose ionizing radiation on the plasma activity of superoxide dismutase and glutathione level. Vojnosanit. Pregl. 65, 613–618.
Dynlacht, J.R., Tyree, C., Valluri, S., et al., 2006. Effect of estrogen on radiation-induced cataractogenesis. Radiat. Res. 165, 9–15.
Dynlacht, J.R., Valluri, S., Lopez, J., et al., 2008. Estrogen protects against radiation- induced cataractogenesis. Radiat. Res. 170, 758–764.
Elmore, S., 2007. Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicol. Pathol. 35, 495–516.
Empey, L.R., Papp, J.D., Jewell, L.D., et al., 1992. Mucosal protective effects of vitamin Eand misoprostol during acute radiation-induced enteritis in rats. Dig. Dis. Sci. 37, 205–214.
Epperly, M.W., Travis, E.L., Sikora, C., et al., 1999. Magnesium superoxide dismutase (MnSOD).
Esposito, V., Linard, C., Maubert, C., et al., 1996. Modulation of gut substance P after whole-body irradiation. A new pathological feature. Dig. Dis. Sci. 41, 2070–2077.
Esposito, V., Linard, C., Wysocki, J., et al., 1998. A substance P receptor antagonist (FK888) modifies gut alterations induced by ionizing radiation. Int. J. Radiat. Biol. 74, 625–632.
Fantone, J.C., Schrier, D., Weingarten, B., 1982. Inhibition of vascular permeability changes in rats by captopril. J. Clin. Invest. 69, 1207–1211.
Farrell, C.L., Bready, J.V., Rex, K.L. et al., 1998. Keratinocyte growth factor protects mice from chemotherapy and radiation-induced gastrointestinal injury and mortality. Cancer Res. 58, 933–939.
Feldmeier, J. J. and Hampson, N. B., 2002. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. Undersea Hyperb. Med. 29, 4–30.
Felemovicius, I., Bonsack, M.E., Baptista, M.L., et al., 1995. Intestinal radioprotection by vitamin E (alpha-tocopherol). Ann. Surg. 222, 504–510.
Felemovicius, I., Bonsack, M.E., Griffin, R.J. et al., 1998. Radioprotection of the rat intestinal mucosa by tirilazad. Int. J. Radiat. Biol. 73, 219–223.
Feyer, P.C., Maranzano, E., Molassiotis, A., et al., 2005. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): antiemetic guidelines. Support. Care Cancer 13, 123–128.
Finkelstein, J.N., Johnston, C.J., Baggs, R., et al., 1994. Early alterations in extracellular matrix and transforming growth factor beta gene expression in mouse lung indicative of late radiation fibrosis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 28, 621–631.
Fliedner, T.M., Graessle, D., Paulsen, C., et al., 2002. Structure and function of bonemarrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. Cancer Biother. Radiopharm. 17, 405–426.
Forrest, C. R., O'Donovan, D. A., Yeung, I., et al., 2002. Efficacy of radioprotection in the prevention of radiation-induced craniofacial bone growth inhibition. Plast. Reconstr. Surg. 109, 1311–1323.
Forsgren, S., Hockerfelt, U., Norrgard, O., et al., 2000. Pronounced substance P innervation in irradiation-induced enteropathy-a-study on human colon. Regul. Pept. 88, 1–13.

Fossa, S.D., Klepp, O., Norman, N., 1988. Lack of gonadal protection by medroxyprogesterone acetate-induced transient medical castration during chemotherapy for testicular cancer. Br. J. Urol. 62, 449–453.
Foster, K.J., Brown, M.S., Alberti, K.G., et al., 1980. The metabolic effects of abdominal irradiation in man with and without dietary therapy with and elemental diet. Clin. Radiol. 31, 13–17.
François, J. and Beheyt, J., 1955. Cataracte par rayons X et cysteamine. Ophthalmologica 130, 397–402.
François, S., Bensidhoum, M., Mouiseddine, M., et al., 2006. Local irradiation not only induces homing of human mesenchymal stem cells at exposed sites but promotes their widespread engraftment to multiple organs: a study of their quantitative distribution after irradiation damage. Stem Cells 24, 1020–1029.
François, S., Mouiseddine, M., Mathieu, N., et al., 2007. Human mesenchymal stem cells favour healing of the cutaneous radiation syndrome in a xenogenic transplant model. Ann. Hematol. 86, 1–8.
Freund, U., Scholmerich, J., Siems, H., et al., 1987. Unwanted side-effects in using mesalazine (5-aminosalicylic acid) during radiotherapy. Strahlenther. Onkol. 163, 678–680.
Friedlander, P.A., Bansal, R., Schwartz, L., et al., 2004. Gemcitabine-related radiation recall preferentially involves internal tissue and organs. Cancer 100, 1793–1799.
Fry, T.J. and Mackall, C.L., 2005. The many faces of IL-7: from lymphopoiesis to peripheral T cell maintenance. J. Immunol. 174, 6571–6576.
Fry, T.J., Moniuszko, M., Creekmore, S., et al., 2003. IL-7 therapy dramatically alters peripheral T-cell homeostasis in normal and SIV-infected nonhuman primates. Blood 101, 2294–2299.
Fry, T. J., Sinha, M., Milliron, M. et al., 2004. Flt3 ligand enhances thymic-dependent and thymic-independent immune reconstitution. Blood 104, 2794–2800.
Fu, Q., Berbee, M., Boerma, M., et al., 2009. The somatostatin analog SOM230 (pasireotide) ameliorates injury of the intestinal mucosa and increases survival after total body irradiation by inhibiting exocrine pancreatic secretion. Radiat. Res. 171, 698–707.
Fuks, Z., Persaud, R.S., Alfieri, A., et al., 1994. Basic fibroblast growth factor protects endothelial cells against radiation-induced programmed cell death in vitro and in vivo. Cancer Res. 54, 2582–2590.
Gauter-Fleckenstein, B., Fleckenstein, K., Owzar, K. et al., 2008. Comparison of two Mn porphyrin-based mimics of superoxide dismutase in pulmonary radioprotection. Free Radical Biol. Med. 44, 982–989.
Geng, L., Hanson, W.R., Malkinson, F.D., 1992. Topical or systemic 16, 16 dm prostaglandin E2 or WR-2721 (WR-1065) protects mice from alopecia after fractionated irradiation. Int. J. Radiat. Biol. 61, 533–537.
Geraci, J.P., Mariano, M.S., Jackson, K.L., 1993. Amelioration of radiation nephropathy in rats by dexamethasone treatment after irradiation. Radiat. Res. 134, 86–93.
Geraci, J.P., Sun, M.C., Mariano, M.S., 1995. Amelioration of radiation nephropathy in rats by postirradiation treatment with dexamethasone and/or captopril. Radiat. Res. 143, 58–68.
Giambarresi, L.I. and Walker, R.I., 1989. Prospects for radioprotection. Medical consequences of nuclearwarfare 1, 245–273.
Gillis, P., Savla, U., Volpert, O.V., et al., 1999. Keratinocyte growth factor induces angiogenesis and protects endothelial barrier function. J. Cell Sci. 112 (Pt 12), 2049–2057.
Giotopoulos, G., Symonds, R.P., Foweraker, K., et al., 2007. The late radiotherapy normal tissue injury phenotypes of telangiectasia, fibrosis and atrophy in breast cancer patients have distinct genotype-dependent causes. Br. J. Cancer 96, 1001–1007.
Glantz, M.J., Burger, P.C., Friedman, A.H. et al., 1994. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. Neurology 44, 2020–2027.
Gleeson, H.K., Darzy, K., Shalet, S.M., 2002. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 16, 335–348.

Goddu, S.M., Narra, V.R., Harapanhalli, R.S., et al., 1996. Radioprotection by DMSO against the biological effects of incorporated radionuclides in vivo-Comparison with other radioprotectors and evidence for indirect action of Auger electrons. Acta Oncol. 35, 901–907.

Goel, H.C., Samanta, N., Kannan, K., et al., 2006. Protection of spermatogenesis in mice against gamma ray induced damage by Hippophae rhamnoides. Andrologia 38, 199–207.

Gonzalez, J., Kumar, A.J., Conrad, C.A., et al., 2007. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 67, 323–326.

Gosden, R.G., Wade, J.C., Fraser, H. M., et al., 1997. Impact of congenital or experimental hypogonadotrophism on the radiation sensitivity of the mouse ovary. Hum. Reprod. 12, 2483–2488.

Gothard, L., Cornes, P., Brooker, S., et al., 2005. Phase II study of vitamin E and pentoxifylline in patients with late side effects of pelvic radiotherapy. Radiother. Oncol. 75, 334–341.

Gothard, L., Cornes, P., Earl, J., et al., 2004. Double-blind placebo-controlled randomised trial of vitamin E and pentoxifylline in patients with chronic arm lymphoedema and fibrosis after surgery and radiotherapy for breast cancer. Radiother. Oncol. 73, 133–139.

Gotoff S.P., Amirmokri E., Liebner E.J., (1967). Ataxia telangiectasia neoplasia, untoward response to X-irradiation and tuberous sclerosis. A. J. Dis. Child. 114, 617–625.

Gray, D.H., Seach, N., Ueno, T., et al., 2006. Developmental kinetics, turnover, and stimulatory capacity of thymic epithelial cells. Blood 108, 3777–3785.

Гриневич, Ю.А., Мартыненко, С.В., 1995. Эндокринная функция тимуса и ионизирующая радиация. Радиационная биология. Радиоэкология 35, 391–404.

Gross, N.J., 1980. Experimental radiation pneumonitis. IV. Leakage of circulatory proteins onto the alveolar surface. J. Lab. Clin. Med. 95, 19–31.

Gross, N.J., Holloway, N.O., Narine, K.R., 1991. Effects of some nonsteroidal anti- inflammatory agents on experimental radiation pneumonitis. Radiat. Res. 127, 317–324.

Gross, N.J., Narine, K.R., Wade, R., 1988. Protective effect of corticosteroids on radiation pneumonitis in mice. Radiat. Res. 113, 112–119.

Guo, H., Wolfe, D., Epperly, M.W., et al., 2003. Gene transfer of human manganese superoxide dismutase protects small intestinal villi from radiation injury. J. Gastrointest. Surg. 7, 229–236.

Hagemann, R.F., Evans, T.C., Riley, E.F., 1970. Modification of radiation effect on the eye by topical application of dimethyl sulfoxide. Radiat. Res. 44, 368–378.

Hall, E.J., Giaccia, A.J. 2006. Radiobiology for the Radiologist. Lippincott, Williams and Wilkins, New York.

Hall, J.E., Martin, K.A., Whitney, H.A., et al., 1994. Potential for fertility with replacement of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone in long term female survivors of cranial tumors. J. Clin. Endocrinol. Metab. 79, 1166–1172.

Halnan, K.E., 1962. The effect of corticosteroids on the radiation skin reaction. A random trial to assess the value of local application of prednisolone and neomycin ointment after x-ray treatment of basal cell carcinoma. Br. J. Radiol. 35, 403–408.

Halpern, J., Kishel, S.P., Park, J., et al., 1984. Radiation induced brain edema in primates, studied with sequential brain cat scanning and histopathology. Protective effect of sodium meclofenamate. A preliminary report. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 45, 463–470.

Hancock, S.L., Chung, R.T., Cox, R.S., et al., 1991. Interleukin 1 beta initially sensitizes and subsequently protects murine intestinal stem cells exposed to photon radiation. Cancer Res. 51, 2280–2285.

Hanna, C. and O’Brien, J.E., 1963. Effect of AET on gamma-ray radiation cataracts. Arch. Int Pharmacodyn. Ther. 142, 198–205.

Hanson, W.R. and Thomas, C., 1983. 16, 16-Dimethyl Prostaglandin E2 increases survival of murine intestinal stem cells when given before photon radiation. Radiat. Res. 96, 393–398.

Hanson, W.R., Pelka, A.E., Nelson, A.K., et al., 1992. Subcutaneous or topical administration of 16, 16 dimethyl prostaglandin E2 protects from radiation-induced alopecia in mice. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 23, 333–337.
Harapanhalli, R.S., Narra, V.R., Yaghmai, V., et al., 1994. Vitamins as radioprotectors in vivo. II. Protection by vitamin A and soybean oil against radiation damage caused by internal radionuclides. Radiat. Res. 139, 115–122.
Hauer-Jensen, M., Fink, L.M., Wang, J., 2004. Radiation injury and the protein C pathway. Crit. Care Med. 32, S325–S330.
Hauer-Jensen, M., Sauer, T., Berstad, T., et al., 1985. Influence of pancreatic secretion on late radiation enteropathy in the rat. Acta Radiol. Oncol. 24, 555–560.
Haydont, V., Bourgier, C., Pocard, M., et al., 2007. Pravastatin inhibits the Rho/CCN2/extracellular matrix cascade in human fibrosis explants and improves radiation-induced intestinal fibrosis in rats. Clin. Cancer Res. 13, 5331–5340.
Hecht, F. and Hecht, B.K., 1990. Cancer in ataxia-telangiectasia patients. Cancer Genet. Cytogenet. 46, 9–19.
Henderson, M.A., Valluri, S., DesRosiers, C., et al., 2009. Effect of gender on radiation- induced cataractogenesis. Radiat. Res. 172, 129–133.
Henderson, M.A., Valluri, S., Garrett, J., et al., 2010. Effects of estrogen and gender on cataractogenesis induced by high-LET radiation. Radiat. Res. 173, 191–196.
Hendry, J.H. and Jiang, T.N., 1994. Differential radiosensitising effect of the scid mutation among tissues, studied using high and low dose rates: implications for prognostic indicators in radiotherapy. Radiother. Oncol. 33, 209–216.
Hendry, J.H., 1978. The tolerance of mouse tails to necrosis after repeated irradiation with X rays. Br. J. Radiol. 51, 808–813.
Hendry, J.H., 1979. Quantitation of the radiotherapeutic importance of naturally-hypoxic normal tissues from collated experiments with rodents using single doses. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 5, 971–976.
Herman, E.H., Zhang, J., Rifai, N., et al., 2001. The use of serum levels of cardiac troponin T to compare the protective activity of dexrazoxane against doxorubicin- and mitoxantrone-induced cardiotoxicity. Cancer Chemother. Pharmacol. 48, 297–304.
Hockerfelt, U., Franzen, L., Kjorell, U., et al., 2000. Parallel increase in substance P and VIP in rat duodenum in response to irradiation. Peptides 21, 271–281.
Hopewell, J.W., Robbins, M.E., Van den Aardweg, G.J., et al., 1993. The modulation of radiation-induced damage to pig skin by essential fatty acids. Br. J. Cancer 68, 1–7.
Hopewell, J.W., Van den Aardweg, G.J., Morris, G.M. et al., 1994a. Amelioration of both early and late radiation-induced damage to pig skin by essential fatty acids. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 30, 1119–1125.
Hopewell, J.W., Van den Aardweg, G.J.M.J., Morris G.M., et al., 1994b. Unsaturated lipids as modulators of radiation damage in nomral tissues. In: Horrobin, D.F. (Ed.), New Approaches to Cancer Treatment. Churchill Communications, Europe, London, pp. 99–106.
Hornsey, S., Myers, R., Jenkinson, T., 1990. The reduction of radiation damage to the spinal cord by post-irradiation administration of vasoactive drugs. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 18, 1437–1442.
Houchen, C.W., George, R.J., Sturmoski, M.A., et al., 1999. FGF-2 enhances intestinal stem cell survival and its expression is induced after radiation injury. Am. J. Physiol. 39, G249–G258.
Howarth, G.S., Fraser, R., Frisby, C.L., et al., 1997. Effects of insulin-like growth factor-I administration on radiation enteritis in the rat. Scand. J. Gastroenterol. 32, 1118–1124.
Hunter, R.D. and Stewart, J.G., 1977. The tolerance of re-irradiation of heavily irradiated human skin. Br. J. Radiol. 50, 573–575.

Hwang, J.M., Chan, D.C., Chang, T.M., et al., 2003. Effects of oral arginine and glutamine on radiation-induced injury in the rat. J. Surg. Res. 109, 149–154.

ICRP, 1999. Genetic susceptibility to cancer. Publication 79. Ann. ICRP 28(1–2).

Ina, Y., Tanooka, H., Yamada, T. et al., 2005. Suppression of thymic lymphoma induction by life-long low-dose-rate irradiation accompanied by immune activation in C57BL/6 mice. Radiat. Res. 163, 153–158.

Irwin, B.C., Gupta, R., Kim, K., et al., 2006. Calcium channel blockers may radiosensitize patients to radiation proctitis while statins, NSAIDs may radioprotect: a case-control study (abstr.). Gastroenterology 130 (Suppl.2), A460.

Ismail, S., Dienstbier, Z., Soliman, A.M., et al., 1971. Amino-ethyl-isothiouronium bromide H Br (AET) as a radioprotective substance for the lens. Bull. Ophthalmol. Soc. Egypt. 64, 389–394.

Ito, H., Meistrich, M.L., Barkley, T., et al., 1986. Protection of acute and late radiation damage of the gastrointestinal tract by WR-2721. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 12, 211–219.

Ito, K., Hirao, A., Arai, F., et al., 2006. Reactive oxygen species act through p38 MAPK to limit the lifespan of hematopoietic stem cells. Nat. Med. 12, 446–451.

Jaal, J. and Dorr, W., 2007. Effect of recombinant human keratinocyte growth factor (rHuKGF, Palifermin) on radiation-induced mouse urinary bladder dysfunction. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 69, 528–533.

Jackson, K.A., Majka, S.M., Wang, H., et al., 2001. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. J. Clin. Invest. 107, 1395–1402.

Jagetia, G.C., Venkatesh, P., Baliga, M.S., 2003. Evaluation of the radioprotective effect of Aegle marmelos (L.) Correa in cultured human peripheral blood lymphocytes exposed to different doses of gamma-radiation: a micronucleus study. Mutagenesis 18, 387–393.

Jarrell, J., YoungLai, E.V., McMahon, A., et al., 1987. Effects of ionizing radiation and pretreatment with [D-Leu6, des-Gly10] luteinizing hormone-releasing hormone ethylamide on developing rat ovarian follicles. Cancer Res. 47, 5005–5008.

Jarrell, J., YoungLai, E.V., McMahon, A., et al., 1989. The effect of medroxyprogesterone acetate (Provera) on ovarian radiosensitivity. Am. J. Obstet. Gynecol. 160, 990–994.

Kamischke, A., Kuhlmann, M., Weinbauer, G.F., et al., 2003. Gonadal protection from radiation by GnRH antagonist or recombinant human FSH: a controlled trial in a male nonhuman primate (Macaca fascicularis). J. Endocrinol. 179, 183–194.

Kang, S.K., Rabbani, Z.N., Folz, R.J., et al., 2003. Overexpression of extracellular superoxide dismutase protects mice from radiation-induced lung injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 57, 1056–1066.

Karslioglu, I., Ertekin, M.V., Kocer, I., et al., 2004. Protective role of intramuscularly administered vitamin E on the levels of lipid peroxidation and the activities of antioxidant enzymes in the lens of rats made cataractous with gamma-irradiation. Eur. J. Ophthalmol. 14, 478–485.

Kaushansky, K., 2006. Lineage-specific hematopoietic growth factors. N. Engl. J. Med. 354, 2034–2045.

Keefe, D.M., Schubert, M.M., Elting, L.S., et al., 2007. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer 109, 820–831.

Keelan, M., Walker, K., Cheeseman, C.I., et al., 1992. Two weeks of oral synthetic E2 prostaglandin (enprostil) improves the intestinal morphological but not the absorptive response in the rat to abdominal irradiation. Digestion 53, 101–107.

Kenins L., Gill, J.W., Boyd, R.L., et al., 2008. Intrathymic expression of Flt3 ligand enhances thymic recovery after irradiation. J. exp. Med. 205:523–531.

Keskek, M., Gocmen, E., Kilic, M., et al., 2006. Increased expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in radiation-induced small bowel injury in rats. J. Surg. Res. 135, 76–84.

Khan, A.M., Birk, J.W., Anderson, J.C., et al., 2000. A prospective randomized placebo-controlled double-blinded pilot study of misoprostol rectal suppositories in the prevention of acute and

chronic radiation proctitis syndrome in prostate cancer patients. Am. J. Gastroenterol. 95, 1961–1966.

Khan, M.A., Van Dyk, J., Yeung, I.W., et al., 2003. Partial volume rat lung irradiation; assessment of early DNA damage in different lung regions and effect of radical scavengers. Radiother. Oncol. 66, 95–102.

Khan, W.B., Shui, C., Ning, S., et al., 1997. Enhancement of murine intestinal stem cell survival after irradiation by keratinocyte growth factor. Radiat. Res. 148, 248–253.

Kilic, D., Egehan, I., Ozenirler, S., et al., 2000. Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of sulphasalazine in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy. Radiother. Oncol. 57, 125–129.

Kim, J.H., Brown, S.L., Kolozsvary, A., et al., 2004. Modification of radiation injury by ramipril, inhibitor of angiotensin-converting enzyme, on optic neuropathy in the rat. Radiat. Res. 161, 137–142.

Klimberg, V.S., Souba, W.W., Olson, D.J., et al., 1990. Prophylactic glutamine protects intestinal mucosa from radiation injury. Cancer 66, 62–68.

Klucinski, P., Wojcik, A., Grabowska-Bochenek, R., et al., 2008. Erythrocyte antioxidant parameters in workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. Ann. Agric. Environ Med. 15, 9–12.

Knox, S.J., Fowler, S., Marquez, C., et al., 1994. Effect of filgrastim (G-CSF) in Hodgkin's disease patients treated with radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 28, 445–450.

Kobayashi, S., Kasuya, M., Ishii, Y., et al., 1992. Effects of 2-mercaptopropionylglycine on the development of X-ray-induced cataract in rats. Curr. Eye Res. 11, 1099–1103.

Kobayashi, S., Kasuya, M., Shimizu, K., et al., 1993. Glutathione isopropyl ester (YM737) inhibits the progression of X-ray-induced cataract in rats. Curr. Eye Res. 12, 115–122.

Kocer, I., Taysi, S., Ertekin, M.V., et al., 2007. The effect of L-carnitine in the prevention of ionizing radiation-induced cataracts: a rat model. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 245, 588–594.

Koch, H.R., Kremer, F., Linner, E., Hockwin, O., Kaufmann, H., Breull, W., Dahners, H.W., 1974. On the influence of a monolateral carotid ligation upon the formation of radiation cataract in rats. Ophthalmic Res. 6, 175–182.

Kodama, T., Reddy, V. N., Giblin, F., et al., 1983. Scanning electron microscopy of X-ray-induced cataract in mice on normal and galactose diet. Ophthalmic Res. 15, 324–333.

Koenig T.R., Wolff D., Mettler F.A., et al. 2001. Skin injuries from fluoroscopically guided procedures: part 1, characteristics of radiation injury. Am. J. Roentgenol. 177, 3–11.

Koh, W.J., Stelzer, K.J., Peterson, L.M., et al., 1995. Effect of pentoxifylline on radiation-induced lung and skin toxicity in rats. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31, 71–77.

Kojima, S., Ishida, H., Takahashi, M., et al., 2002. Elevation of glutathione induced by low-dose gamma rays and its involvement in increased natural killer activity. Radiat. Res. 157, 275–280.

Kolesnick, R. and Fuks, Z., 2003. Radiation and ceramide-induced apoptosis. Oncogene 22, 5897–5906.

Komaki, R., Lee, J.S., Milas, L., et al., 2004. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: report of a randomized comparative trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 58, 1369–1377.

Kouvaris, J., Kouloulias, V., Malas, E., et al., 2003. Amifostine as radioprotective agent for the rectal mucosa during irradiation of pelvic tumors. A phase II randomized study using various toxicity scales and rectosigmoidoscopy. Strahlenther. Onkol. 179, 167–174.

Kozelsky, T.F., Meyers, G.E., Sloan, J.A., et al., 2003. Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. J. Clin. Oncol. 21, 1669–1674.

Kremer, L.C., Van Dalen, E.C., Offringa, M., et al., 2001. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. J. Clin. Oncol. 19, 191–196.

Kruse, J.J., Strootman, E.G., Wondergem, J., 2003. Effects of amifostine on radiation-induced cardiac damage. Acta Oncol. 42, 4–9.

Kumar, A. and Uma Devi, P., 1983. Chemical radiation protection of ovarian follicles of mice by MPG (2-mercaptopropionylglycine). J. Nucl. Med. Allied Sci. 27, 9–12.

Kumar, K.S., Ghosh, S.P., Hauer-Jensen, M., 2009. Gamma-tocotrienol: potential as a countermeasure against radiological threat. In: Watson, R. R., Preedy, V.R. (Eds.), Tocotrienols: Vitamin E Beyond Tocopherols. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 379–398.

Kumar, K.S., Srinivasan, V., Palazzolo, D., et al., 1997. Synergistic protection of irradiated mice by a combination of iloprost and misoprostol. Adv. Exp. Med. Biol. 400B, 831–839.

Kumar, K.S., Srinivasan, V., Toles, R., et al., 2002. Nutritional approaches to radioprotection: Vitamin E. Mil. Med. 167, 57–59.

Kumar, K.S., Srinivasan, V., Toles, R.E., et al., 2002. High-dose antibiotic therapy is superior to a 3-drug combination of prostanoids and lipid A derivative in protecting irradiated canines. J. Radiat. Res. 43, 361–370.

Kumar, K.S., Vaishnav, Y.N., Weiss, J.F., 1988. Radioprotection by antioxidant enzymes and enzyme mimetics. Pharmac. Ther. 39, 301–309.

Kumar, P., Gao, Q., Ning, Y., et al., 2008. Arsenic trioxide enhances the therapeutic efficacy of radiation treatment of oral squamous carcinoma while protecting bone. Mol. Cancer Ther. 7, 2060–2069.

Kurdoglu, B., Wilson, G., Parchuri, N., et al., 1994. Protection from radiation-induced damage to spermatogenesis by hormone treatment. Radiat. Res. 139, 97–102.

La Scala, G.C., O'Donovan, D.A., Yeung, I., et al., 2005. Radiation-induced craniofacial bone growth inhibition: efficacy of cytoprotection following a fractionated dose regimen. Plast. Reconstr. Surg. 115, 1973–1985.

Lai, Y.G., Gelfanov, V., Gelfanova, V., et al., 1999. IL-15 promotes survival but not effector function differentiation of CD8+ TCRalphabeta+ intestinal intraepithelial lymphocytes. J. Immunol. 163, 5843–5850.

Langan, A.R., Khan, M.A., Yeung, I.W., et al., 2006. Partial volume rat lung irradiation: the protective/mitigating effects of Eukarion-189, a superoxide dismutase-catalase mimetic. Radiother. Oncol. 79, 231–238.

Langell, J., Jennings, R., Clark, J., et al., 2008. Pharmacological agents for the prevention and treatment of toxic radiation exposure in spaceflight. Aviat. Space Environ. Med. 79, 651–660.

Laufs, U., 2003. Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. Eur. J. Clin. Pharmacol. 58, 719–731.

Le Blanc, K., 2003. Immunomodulatory effects of fetal and adult mesenchymal stem cells. Cytotherapy 5, 485–489.

Lefaix, J.L., Daburon, F., Tricaud, Y., 1992. Evolution radiopathologique spontanée et apres traitement medical dans deux models d'accident dirradiation localisée. Bull Cancer Radiother. 79, 189–198.

Lefaix, J.L., Delanian, S., Leplat, J.J., et al., 1996. Successful treatment of radiation-induced fibrosis using Cu/ZN-SOD and Mn-SOD: an experimental study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 35, 305–312.

Lefaix, J.L., Delanian, S., Vozenin, M.C., et al., 1999. Striking regression of subcutaneous fibrosis induced by high doses of gamma rays using a combination of pentoxifylline and alpha-tocopherol: an experimental study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 43, 839–847.

Leigh, B.R., Khan, W., Hancock, S.L., et al., 1995. Stem cell factor enhances the survival of murine intestinal stemm cells after photon irradiation. Radiat. Res. 142, 12–15.

Leiper, A.D., Stanhope, R., Kitching, P., et al., 1987. Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia. Arch. Dis. Child 62, 1107–1112.

Li, Y.Q., Ballinger, J.R., Nordal, R.A., et al., 2001. Hypoxia in radiation-induced blood-spinal cord barrier breakdown. Cancer Res. 61, 3348–3354.

Lindegaard, J.C. and Grau, C., 2000. Has the outlook improved for amifostine as a clinical radioprotector? Radiother. Oncol. 57, 113–118.
Lissett, C.A., Saleem, S., Rahim, A., et al., 2001. The impact of irradiation on growth hormone responsiveness to provocative agents is stimulus dependent: results in 161 individuals with radiation damage to the somatotropic axis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 663–668.
Littley, M.D., Shalet, S.M., Beardwell, C.G., et al., 1989. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. Clin Endocrinol (Oxf) 31, 363–373.
Liu, H., Xiong, M., Xia, Y.F., et al., 2009. Studies on pentoxifylline and tocopherol combination for radiation-induced heart disease in rats. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 73, 1552–1559.
Livesey, J.C., Wiens, L.W., Von Seggern, D.J., et al., 1995. Inhibition of radiation cataractogenesis by WR-77913. Radiat. Res. 141, 99–104.
Lugering, N., Kucharzik, T., Maaser, C., et al., 1999. Interleukin-15 strongly inhibits interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 production in human colonic epithelial cells. Immunology 98, 504–509.
MacVittie, T.J., Farese, A.M., Jackson, W.,III, 2005. Defining the full therapeutic potential of recombinant growth factors in the post radiation-accident environment: the effect of supportive care plus administration of G-CSF. Health Phys. 89, 546–555.
MacVittie, T.J., Weiss, J.F., Browne, D., 1996. Consensus summary on the treatment of radiation injuries. In: MacVittie, T. J., et al. (Eds.), Advances in the Treatment of Radiation Injuries. Pergamon, Elsevier Sciences Inc., Tarrytown, NY, pp. 325–346.
Malkinson, F. D., Geng, L., Hanson, W. R., 1993. Prostaglandins protect against murine hair injury produced by ionizing radiation or doxorubicin. J. Invest. Dermatol. 101, 135S–137S.
Mao, X.W., Crapo, J.D., Mekonnen, T., et al., 2009. Radioprotective effect of a metalloporphyrin compound in rat eye model. Curr. Eye Res. 34, 62–72.
Maranzano, E., Feyer, P.C., Molassiotis, A., et al., 2005. Evidence-based recommendations for the use of antiemetics in radiotherapy. Radiother. Oncol. 76, 227–233.
Martenson, J.A., Hyland, G., Moertel, C.G., et al., 1996. Olsalazine is contraindicated during pelvic radiation therapy: results of a double-blind randomized clinical trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 35, 299–303.
Martins, A.N., Severance, R.E., Henry, J.M., et al., 1979. Experimental delayed radiation necrosis of the brain. Part 1: Effect of early dexamethasone treatment. J. Neurosurg. 51, 587–596.
Mastromarino, A. and Wilson, R., 1976a. Antibiotic radioprotection of mice exposed to supralethal whole-body irradiation independent of antibacterial activity. Radiat. Res. 68, 329–338.
Mastromarino, A.J. and Wilson, R., 1976b. Increased intestinal mucosal turnover and radiosensitivity to supralethal whole-body irradiation resulting from cholic acid-induced alterations of the intestinal microecology of germfree CFW mice. Radiat. Res. 66, 393–400.
Matsubara, J., Turcanu, V., Poindron, P., et al., 2000. Immune effects of low-dose radiation: short-term induction of thymocyte apoptosis and long-term augmentation of T-cell-dependent immune responses. Radiat. Res. 153, 332–338.
McArdle, A.H., 1994. Elemental diets in treatment of gastrointestinal injury. Advances in the Biosciences 94, 201–206.
McArdle, A.H., Reid, E.C., Laplante, M.P., et al., 1986. Prophylaxis against radiation injury. The use of elemental diet prior to and during radiotherapy for invasive bladder cancer and in early postoperative feeding following radical cystectomy and ileal conduit. Arch. Surg. 121, 879–885.
McChesney, S.L., Gillette, E.L., Orton, E.C., 1988. Canine cardiomyopathy after whole heart and partial lung irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14, 1169–1174.
Meecham, W.J., Char, D.H., Kroll, S., et al., 1994. Anterior segment complications after helium ion radiation therapy for uveal melanoma. Radiation cataract. Arch. Ophthalmol. 112, 197–203.

Meistrich, M.L. and Shetty, G., 2008. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. Reproduction 136, 691–701.
Meistrich, M.L., Finch, M.V., Hunter, N., et al., 1984. Protection of spermatogonial survival and testicular function by WR-2721 against high and low doses of radiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 10, 2099–2107.
Meistrich, M.L., Wilson, G., Huhtaniemi, I., 1999. Hormonal treatment after cytotoxic therapy stimulates recovery of spermatogenesis. Cancer Res. 59, 3557–3560.
Meistrich, M.L., Wilson, G., Kangasniemi, M., et al., 2000. Mechanism of protection of rat spermatogenesis by hormonal pretreatment: stimulation of spermatogonial differentiation after irradiation. J. Androl. 21, 464–469.
Menard, C., Camphausen, K., Muanza, T., et al., 2003. Clinical trial of endorectal amifostine for radioprotection in patients with prostate cancer: rationale and early results. Semin. Radiat. Oncol. 30, 63–67.
Menard, T.W., Osgood, T.B., Clark, J.I., et al., 1986. Radioprotection against cataract formation by WR-77913 in gamma-irradiated rats. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 12, 1483–1486.
Mennie, A.T., Dalley, V.M., Dinneen, L.C., et al., 1975. Treatment of radiation-induced gastrointestinal distress with acetylsalicylate. Lancet 2, 942–943.
Mericq, M.V., Eggers, M., Avila, A., et al., 2000. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. J. Clin. Endocrinol. Metab. 85, 569–573.
Metz, J.M., Smith, D., Mick, R., et al., 2004. A phase I study of topical Tempol for the prevention of alopecia induced by whole brain radiotherapy. Clin. Cancer Res. 10, 6411–6417.
Meydani, S. N., 1991. Dietary modulation of the immune response in the aged. Age 14, 108–115.
Meyn, R.E., Milas, L., Ang, K.K., 2009. The role of apoptosis in radiation oncology. Int J. Radiat. Biol. 85, 107–115.
Michalowski, A.S., 1994. On radiation damage to normal tissues and its treatment. II. Anti- inflammatory drugs. Acta Oncol. 33, 139–157.
Min, D., Taylor, P.A., Panoskaltsis-Mortari, A., et al., 2002. Protection from thymic epithelial cell injury by keratinocyte growth factor: a new approach to improve thymic and peripheral T-cell reconstitution after bone marrow transplantation. Blood 99, 4592–4600.
Molteni, A., Moulder, J.E., Cohen, E.F., et al., 2000. Control of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis by angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II type 1 receptor blocker. Int. J. Radiat. Biol. 76, 523–532.
Moniuszko, M., Fry, T., Tsai, W.P., et al., 2004. Recombinant interleukin-7 induces proliferation of naive macaque CD4+ and CD8+ T cells in vivo. J. Virol. 78, 9740–9749.
Monobe, M., Hino, M., Sumi, M., et al., 2005. Protective effects of melatonin on gamma-ray induced intestinal damage. Int. J. Radiat. Biol. 81, 855–860.
Morgenstern, L. and Hiatt, N., 1967. Injurious effect of pancreatic secretions on postradiation enteropathy. Gastroenterology 53, 923–929.
Morgenstern, L., Patin, C.S., Krohn, H.L., et al., 1970. Prolongation of survival in lethally irradiated dogs. Arch. Surg. 101, 586–589.
Morikawa, S., Takabe, W., Mataki, C., et al., 2002. The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC. Human umbilical vein endothelial cells. J. Atheroscler. Thromb. 9, 178–183.
Morita, Y., Perez, G.I., Paris, F., et al., 2000. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. Nat. Med. 6, 1109–1114.
Morgan J.L., Holcombe T.M., Morrissey R. W., 1968. Radiation reaction in ataxia telangiectasia. Am. J. Dis. Child. 116, 557–558.

Morris, I.D., Delec, J.I., Hendry, J.H., et al., 1988. Lack of protection by oestrogen from radiation-induced testicular damage in the rat. Radiother. Oncol. 11, 83–89.

Moser, E.C., Noordijk, E.M., Van Leeuwen, F.E., et al., 2006. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. Blood 107, 2912–2919.

Mouiseddine, M., François, S., Semont, A., et al., 2007. Human mesenchymal stem cells home specifically to radiation-injured tissues in a non-obese diabetes/severe combined immunodeficiency mouse model. Br. J. Radiol. 80 Spec No 1, S49–S55.

Moulder, J.E., Fish, B.L., Cohen, E.P., et al., 1996. Angiotensin II receptor antagonists in the prevention of radiation nephropathy. Radiat. Res. 146, 106–110.

Moulder, J.E., Fish, B.L., Cohen, E.P., 1993. Treatment of radiation nephropathy with ACE inhibitors. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 27, 93–99.

Moulder, J.E., Fish, B.L., Cohen, E.P., 2007. Treatment of radiation nephropathy with ACE inhibitors and AII type-1 and type-2 receptor antagonists. Curr. Pharm. Des 13, 1317–1325.

Moulder, J.E., Fish, B.L., Regner, K.R., et al., 2002. Retinoic acid exacerbates experimental radiation nephropathy. Radiat. Res. 157, 199–203.

Moulder, J.E., Lo, P.S., Fischer, J.J., 1977. Effect of the radioprotective drugs MEA, DMSO, and WR-2721 on tumor control and skin tolerance in the rat. Cancer Treat. Rep. 61, 825–833.

Moulder, J.E., Robbins, M.E., Cohen, E.P., et al., 1998. Pharmacologic modification of radiation-induced late normal tissue injury. Cancer Treat. Res. 93, 129–151.

Movsas, B., Scott, C., Langer, C., et al., 2005. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01. J. Clin. Oncol. 23, 2145–2154.

Mozdarani, H. and Ghoraeian, P., 2008. Modulation of gamma-ray-induced apoptosis in human peripheral blood leukocytes by famotidine and vitamin C. Mutat. Res. 649, 71–78.

Murley, J.S., Nantajit, D., Baker, K.L., et al., 2008. Maintenance of manganese superoxide dismutase (SOD2)-mediated delayed radioprotection induced by repeated administration of the free thiol form of amifostine. Radiat. Res. 169, 495–505.

Muscoli, C., Cuzzocrea, S., Riley, D.P., et al., 2003. On the selectivity of superoxide dismutase mimetics and its importance in pharmacological studies. Br. J. Pharmacol. 140, 445–460.

Myrehaug, S., Pintilie, M., Tsang, R., et al., 2008. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. Leuk. Lymphoma 49, 1486–1493.

Nieder, C., Price, R.E., Rivera, B., et al., 2005. Effects of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and amifostine in spinal cord reirradiation. Strahlenther. Onkol. 181, 691–695.

Nieder, C., Wiedenmann, N., Andratschke, N., et al., 2006. Current status of angiogenesis inhibitors combined with radiation therapy. Cancer Treat. Rev. 32, 348–364.

Nieder, C., Andratschke, N., Astner, S.T., 2007. Experimental concepts for toxicity prevention and tissue restoration after central nervous system irradiation. Radiat. Oncol. 2, 23.

Nishioka, A., Ogawa, Y., Mima, T., et al., 2004. Histopathologic amelioration of fibroproliferative change in rat irradiated lung using soluble transforming growth factor-beta (TGF-beta) receptor mediated by adenoviral vector. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 58, 1235–1241.

Noda, S., Iwakawa, M., Ohta, T., et al., 2005. Inter-strain variance in late phase of erythematous reaction or leg contracture after local irradiation among three strains of mice. Cancer Detect. Prev. 29, 376–382.

Nseyo, U.O., Huben, R.P., Klioze, S.S., et al., 1985. Protection of germinal epithelium with luteinizing hormone-releasing hormone analogue. J. Urol. 134, 187–190.

Ogilvy-Stuart, A.L., Clayton, P.E., Shalet, S.M., 1994. Cranial irradiation and early puberty. J. Clin. Endocrinol. Metab. 78, 1282–1286.

Okunieff, P., Mester, M., Wang, J., et al., 1998a. In vivo radioprotective effects of angiogenic growth factors on the small bowel of C3H mice. Radiat. Res. 150, 204–211.

Okunieff, P., Xu, J., Hu, D., et al., 2006. Curcumin protects against radiation-induced acute and chronic cutaneous toxicity in mice and decreases mRNA expression of inflammatory and fibrogenic cytokines. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 65, 890–898.

Olascoaga, A., Vilar-Compte, D., Poitevin-Chacon, A., et al., 2008. Wound healing in radiated skin: pathophysiology and treatment options. Int. Wound J. 5, 246–257.

Orazi, A., Du, X., Yang, Z., et al., 1996. Interleukin-11 prevents apoptosis and accelerates recovery of small intestinal mucosa in mice treated with combined chemotherapy and radiation. Lab. Invest. 75, 33–42.

Orhan, H., Marol, S., Hepsen, I.F., et al., 1999. Effects of some probable antioxidants on selenite-induced cataract formation and oxidative stress-related parameters in rats. Toxicology 139, 219–232.

Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., et al., 2001. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 98, 10344–10349.

Osgood, T.B., Menard, T.W., Clark, J.I., et al., 1986. Inhibition of lens opacification in x-irradiated rats treated with WR-77913. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 27, 1780–1784.

Otala, M., Suomalainen, L., Pentikainen, M. O., et al., 2004. Protection from radiation-induced male germ cell loss by sphingosine-1-phosphate. Biol. Reprod. 70, 759–767.

Ozturk, B., Egehan, I., Atavci, S., et al., 2004. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 58, 213–219.

Pape, H., Orth, K., Heese, A., et al., 2006. G-CSF during large field radiotherapy reduces bone marrow recovery capacity. Eur. J. Med. Res. 11, 322–328.

Paris, F., Fuks, Z., Kang, A., et al., 2001. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. Science 293, 293–297.

Paris, F., Perez, G.I., Fuks, Z., et al., 2002. Sphingosine 1-phosphate preserves fertility in irradiated female mice without propagating genomic damage in offspring. Nat. Med. 8, 901–902.

Parkins, C., Fowler, J.F., Denekamp, J., 1984. Lung radioprotection by WR-2721 at low X-ray doses per fraction. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 20, 1445–1450.

Patchen, M.L., MacVittie, T.J., Jackson, W.E., 1989. Postirradiation glucan administration enhances the radioprotective effects of WR-2721. Radiat. Res. 117, 59–69.

Pateder, D.B., Sheu, T.J., O'Keefe, R.J., et al., 2002. Role of pentoxifylline in preventing radiation damage to epiphyseal growth plate chondrocytes. Radiat. Res. 157, 62–68.

Patel, P.C., Barrie, R., Hill, N., et al., 1994. Postreceptor signal transduction mechanisms involved in octreotide-induced inhibition of angiogenesis. Surgery 116, 1148–1152.

Pena, L.A., Fuks, Z., Kolesnick, R.N., 2000. Radiation-induced apoptosis of endothelial cells in the murine central nervous system: protection by fibroblast growth factor and sphingomyelinase deficiency. Cancer Res. 60, 321–327.

Pessotto, P., Liberati, R., Petrella, O., et al., 1997. In experimental diabetes the decrease in the eye of lens carnitine levels is an early important and selective event. Exp. Eye Res.64, 195–201.

Phillips, T.L., Wharam, M.D., Margolis, L.W., 1975. Modification of radiation injury to normal tissues by chemotherapeutic agents. Cancer 35, 1678–1684.

Piccart-Gebhart, M.J., Procter, M., Leyland-Jones, B., et al., 2005. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N. Engl. J. Med. 353, 1659–1672.

Pirie, A., 1959. Possible mechanism of cysteine protection against radiation cataract. Nature 184, 1125–1127.

Pomerantseva, M.D. and Ramaija, L.K., 1984. Chemical protection against genetic effect of radiation in male mice. Mutat. Res. 140, 131–135.

Potten, C.S., 1995. Interleukin-11 protects the clonogenic stem cells in murine small-intestinal crypts from impairment of their reproductive capacity by radiation. Int. J. Cancer 62, 356–361.

Potten, C.S., 1996. Protection of the small intestinal clonogenic stem cells from radiation-induced damage by pretreatment with interleukin 11 also increases murine survival time. Stem Cells 14, 452–459.

Potten, C.S., Booth, D., Haley, J.D., 1997. Pretreatment with transforming growth factor beta-3 protects small intestinal stem cells against radiation damage in vivo. Br. J. Cancer 75, 1454–1459.

Prasad, K.N., 2005. Rationale for using multiple antioxidants in protecting humans against low doses of ionizing radiation. Br. J. Radiol. 78, 485–492.

Price, D.A., Wilton, P., Jonsson, P., et al., 1998. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with prior craniopharyngioma: an analysis of the Pharmacia and Upjohn International Growth Database (KIGS) from 1988 to 1996. Horm. Res. 49, 91–97.

Rabbani, Z.N., Anscher, M.S., Folz, R.J., et al., 2005. Overexpression of extracellular superoxide dismutase reduces acute radiation induced lung toxicity. BMC Cancer 5, 59.

Rabbani, Z.N., Anscher, M.S., Zhang, X., et al., 2003. Soluble TGFbeta type II receptor gene therapy ameliorates acute radiation-induced pulmonary injury in rats. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 57, 563–572.

Rabbani, Z.N., Batinic-Haberle, I., Anscher, M.S., et al., 2007. Long-term administration of a small molecular weight catalytic metalloporphyrin antioxidant, AEOL 10150, protects lungs from radiation-induced injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 67, 573–580.

Rachootin, S., Shapiro, S., Yamakawa, T., et al., 1972. Potent anti-protease from Ascaris lumbricoides: Efficacy in amelioration of post-radiation enteropathy (Abstr.). Gastroenterology 62, 796.

Rahbeeni, F., Hendrikse, A.S., Smuts, C.M., et al., 2000. The effect of evening primrose oil on the radiation response and blood flow of mouse normal and tumour tissue. Int. J. Radiat. Biol. 76, 871–877.

Ramanan, S., Kooshki, M., Zhao, W., et al., 2008. PPARalpha ligands inhibit radiation- induced microglial inflammatory responses by negatively regulating NF-kappaB and AP-1 pathways. Free Radic. Biol. Med. 45, 1695–1704.

Reddy, V.N., Ikebe, H., Giblin, F.J., et al., 1989. Effect of radioprotective agents on X-ray cataracts. Lens Eye Toxic. Res. 6, 573–588.

Redpath, J.L., Zabilansky, E., Colman, M., 1981. Radiation, adriamycin, and skin reactions: effects of radiation and drug fractionation, hyperthermia, and tetracycline. Radiat. Res. 86, 459–466.

Reinecker, H.C., MacDermott, R. P., Mirau, S., et al., 1996. Intestinal epithelial cells both express and respond to interleukin 15. Gastroenterology 111, 1706–1713.

Repetto, L., Biganzoli, L., Koehne, C.H. et al., 2003. EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. Eur. J. Cancer 39, 2264–2272.

Resbeut, M., Marteau, P., Cowen, D., et al., 1997. A randomized double blind placebo controlled multicenter study of mesalazine for the prevention of acute radiation enteritis. Radiother. Oncol. 44, 59–63.

Rezvani, M., Birds, D.A., Hodges, H., et al., 2001. Modification of radiation myelopathy by the transplantation of neural stem cells in the rat. Radiat. Res. 156, 408–412.

Rezvani, M., Uzlenkova, N., Whitehouse, E., et al., 2000. Effects of Lipochromin and Levosinum in the modulation of radiation-induced injury to pig skin. Br. J. Radiol. 73, 771–775.

Ricks, R.C., Berger, M.E., O'Hara, F. (Eds). 2002. The medical basis for radiation accident preparedness IV: Clinical care of victims. Parthenon Publishers, Washington, DC.

Rieger, M.A., Hoppe, P.S., Smejkal, B.M., et al., 2009. Hematopoietic cytokines can instruct lineage choice. Science 325, 217–218.

Robbins, M.E. and Diz, D.I., 2006. Pathogenic role of the renin-angiotensin system in modulating radiation-induced late effects. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 64, 6–12.

Robbins, M.E. and Hopewell, J.W., 1986. Physiological factors effecting renal radiation tolerance: a guide to the treatment of late effects. Br. J. Cancer Suppl. 7, 265–267.

Robbins, M.E., Payne, V., Tommasi, E., et al., 2009. The AT1 receptor antagonist, L-158, 809, prevents or ameliorates fractionated whole-brain irradiation-induced cognitive impairment. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 73, 499–505.

Roberts, J.E., Kinley, J.S., Young, A.R., et al., 1991. In vivo and photophysical studies on photooxidative damage to lens proteins and their protection by radioprotectors. Photochem. Photobiol. 53, 33–38.

Rojas, A., Stewart, F.A., Soranson, J.A., et al., 1986. Fractionation studies with WR-2721: normal tissues and tumour. Radiother. Oncol. 6, 51–60.

Romond, E.H., Perez, E.A., Bryant, J., et al., 2005. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N. Engl. J. Med. 353, 1673–1684.

Rong, Y., Doctrow, S.R., Tocco, G., et al., 1999. EUK-134, a synthetic superoxide dismutase and catalase mimetic, prevents oxidative stress and attenuates kainate-induced neuropathology. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 9897–9902.

Rossi, S., Blazar, B.R., Farrell, C.L., et al., 2002. Keratinocyte growth factor preserves normal thymopoiesis and thymic microenvironment during experimental graft-versus- host disease. Blood 100, 682–691.

Rossi, S.W., Jeker, L.T., Ueno, T., et al., 2007. Keratinocyte growth factor (KGF) enhances postnatal T-cell development via enhancements in proliferation and function of thymic epithelial cells. Blood 109, 3803–3811.

Rotolo, J.A., Maj, J.G., Feldman, R., et al., 2008. Bax and bak do not exhibit functional redundancy in mediating radiation-induced endothelial apoptosis in the intestinal mucosa. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 70, 804–815.

Rowe, J.K., Zera, R.T., Madoff, R.D. et al., 1993. Protective effect of RibCys following high-dose irradiation of the rectosigmoid. Dis. Colon Rectum 36, 681–688.

Rube, C.E., Uthe, D., Schmid, K.W., et al., 2000. Dose-dependent induction of transforming growth factor beta (TGF-beta) in the lung tissue of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 47, 1033–1042.

Rubenstein, E.B., Peterson, D.E., Schubert, M., et al., 2004. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer 100, 2026–2046.

Safwat, A., Bentzen, S.M., Turesson, I., et al., 2002. Deterministic rather than stochastic factors explain most of the variation in the expression of skin telangiectasia after radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 52, 198–204.

Salminen, E., Elomaa, I., Minkkinen, J., et al., 1988. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live Lactobacillus acidopheles cultures. Clin. Radiol. 39, 435–437.

Salvemini, D., Wang, Z.-Q., Zweier, J.L., et al., 1999. A nonpeptidyl mimic of superoxide dismutase with therapeutic activity in rats. Science 286, 304–306.

Samanta, N. and Goel, H.C., 2002. Protection against radiation induced damage to spermatogenesis by Podophyllum hexandrum. J. Ethnopharmacol. 81, 217–224.

Samanta, N., Kannan, K., Bala, M., et al., 2004. Radioprotective mechanism of Podophyllum hexandrum during spermatogenesis. Mol. Cell Biochem. 267, 167–176.

Santini, V., 2001. Amifostine: chemotherapeutic and radiotherapeutic protective effects.Expert Opin. Pharmacother. 2, 479–489.

Sasaki, H., Lin, L.R., Yokoyama, T., et al., 1998. TEMPOL protects against lens DNA strand breaks and cataract in the x-rayed rabbit. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 39, 544–552.

Savarese, D.M., Savy, G., Vahdat, L., et al., 2003. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. Cancer Treat. Rev. 29, 501–513.

Schlappack, O.K., Delic, J.I., Harwood, J. R., et al., 1988. Protection from radiation-induced damage to spermatogenesis in the androgen pretreated rat. Radiother. Oncol. 12, 219–224.

Scott, D., 2000. Chromosomal radiosensitivity, cancer predisposition and response to radiotherapy. Strahlenther. Onkol. 176, 229–234.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2004. Long term follow up of survivors of childhood cancer. Guideline No. 76. www.sign.ac.uk. SIGN 2004.

Sezen, O., Ertekin, M.V., Demircan, B., et al., 2008. Vitamin E and L-carnitine, separately or in combination, in the prevention of radiation-induced brain and retinal damages. Neurosurg. Rev. 31, 205–213.

Shalet, S.M., Brennan, B.M., Reddingius, R.E., 1997. Growth hormone therapy and malignancy. Horm. Res. 48 Suppl 4, 29–32.

Shalet, S.M., Toogood, A., Rahim, A., et al., 1998. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. Endocr. Rev. 19, 203–223.

Shaw, P.J. and Bates, D., 1984. Conservative treatment of delayed cerebral radiation necrosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 47, 1338–1341.

Shetty, G., Weng, C.C., Bolden-Tiller, O.U., et al., 2004. Effects of medroxyprogesterone and estradiol on the recovery of spermatogenesis in irradiated rats. Endocrinology 145, 4461–4469.

Shirazi, A., Ghobadi, G., Ghazi-Khansari, M., 2007. A radiobiological review on melatonin: a novel radioprotector. J. Radiat. Res. (Tokyo) 48, 263–272.

Silver, D.F., Simon, A., Dubin, N.H. et al., 1999. Recombinant growth hormone's effects on the strength and thickness of radiation-injured ileal anastomoses: a rat model. J. Surg. Res. 85, 66–70.

Simmonds, R.H., Hopewell, J.W., Robbins, M. E., 1989. Residual radiation-induced injury in dermal tissue: implications for retreatment. Br. J. Radiol. 62, 915–920.

Sims, E.C. and Plowman, P.N., 2001. Stereotactic radiosurgery XII. Large AVM and the failure of the radiation response modifier gamma linolenic acid to improve the therapeutic ratio. Br. J. Neurosurg. 15, 28–34.

Smith, T.J., Khatcheressian, J., Lyman, G.H., et al., 2006. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J. Clin. Oncol. 24, 3187–3205.

Soffietti, R., Sciolla, R., Giordana, M.T., et al., 1985. Delayed adverse effects after irradiation of gliomas: clinicopathological analysis. J. Neurooncol. 3, 187–192.

Sokol, A.B., Lipson, L.W., Morgenstern, L. et al., 1967. Protection against lethal irradiation injury by pancreatic enzyme exclusion. Surg. Forum 18, 387–389.

Soule, B.P., Hyodo, F., Matsumoto, K., et al., 2007. The chemistry and biology of nitroxide compounds. Free Radic. Biol. Med. 42, 1632–1650.

Spector, B.D., Filipovich, A.H., Perry, G.S., et al., 1982. Epidemiology of cancer in ataxia-telangiectasia. In: Bridges, B. A., Harnden, D.G. (Eds.), Ataxia-Telangiectasia: a Cellular and Molecular Link Between Cancer Neuropathology and Immune Deficiency.

Wiley, Chichester. Spence, A.M., Krohn, K.A., Edmondson, S.W., et al., 1986. Radioprotection in rat spinal cord with WR-2721 following cerebral lateral intraventricular injection. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 12, 1479–1482.

Springer, I.N., Niehoff, P., Acil, Y., et al., 2008. BMP-2 and bFGF in an irradiated bone model. J. Craniomaxillofac. Surg. 36, 210–217.

Steinherz, L.J., 1997. Anthracycline-induced cardiotoxicity. Ann Intern Med 126, 827–828.

Stewart, F.A., 2002. Retreatment tolerance of normal tissues. In: Steel, G.G. (Ed.), Basic Clinical Radiobiology. Arnold, London.

Stickle, R.L., Epperly, M.W., Klein, E., et al., 1999. Prevention of irradiation-induced esophagitis by plasmid/liposome delivery of the human manganese superoxide dismutase transgene. Radiat. Oncol. Invest. 7, 204–217.

Stone, H.B., Moulder, J.E., Coleman, C.N., et al., 2004. Models for evaluating agents intended for the prophylaxis, mitigation and treatment of radiation injuries. Report of an NCI Workshop, December 3–4, 2003. Radiat. Res. 162, 711–728.

Straub, W. and Krause, G., 1958. [Cysteine in radiation protection of the rabbit eye.] Cystein als Strahlenschutz am Kaninchenauge. Albrecht. Von Graefes Arch. Ophthalmol. 159, 667–679.

Strauer, B.E., Brehm, M., Zeus, T., et al., 2002. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. Circulation 106, 1913–1918.

Stryker, J.A., Demers, L.M., Mortel, R., 1979. Prophylactic ibuprofen administration during pelvic irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 5, 2049–2052.

Suga, T., Ishikawa, A., Kohda, M., et al., 2007. Haplotype-based analysis of genes associated with risk of adverse skin reactions after radiotherapy in breast cancer patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 69, 685–693.

Sulmont, V., Brauner, R., Fontoura, M., et al., 1990. Response to growth hormone treatment and final height after cranial or craniospinal irradiation. Acta Paediatr. Scand. 79, 542–549.

Sung, L., Nathan, P.C., Alibhai, S.M., et al., 2007. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. Ann. Intern. Med. 147, 400–411.

Sung, L., Nathan, P.C., Lange, B., et al., 2004. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. J. Clin. Oncol. 22, 3350–3356.

Swain, S.M., Whaley, F.S., Gerber, M.C., et al., 1997. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. J. Clin. Oncol. 15, 1318–1332.

Swanson, A.A., Rose, H.W., Taube, J.I., 1957. Glutathione protection in x-irradiated eyes; a preliminary report on enzymatic and clinical changes. AMA. Arch. Ophthalmol. 57, 832–839.

Swerdlow, A.J., Reddingius, R.E., Higgins, C.D., et al., 2000. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. J. Clin. Endocrinol. Metab. 85, 4444–4449.

Tada, E., Matsumoto, K., Kinoshita, K., et al., 1997. The protective effect of dexamethasone against radiation damage induced by interstitial irradiation in normal monkey brain. Neurosurgery 41, 209–217.

Tattini, C., Manchio, J., Zaporojan, V., et al., 2008. Role of TGF-beta and FGF in the treatment of radiation-impaired wounds using a novel drug delivery system. Plast. Reconstr. Surg. 122, 1036–1045.

Taura, T., Giblin, F.J., Reddy, V.N., 1985. Further observations on the effect of galactose on the development of X-ray-induced cataract in mice. Exp. Eye Res. 41, 527–543.

Te Poele, J.A., Van Kleef, E.M., Van der Wal, A.F., et al., 2001. Radiation-induced glomerular thrombus formation and nephropathy are not prevented by the ADP receptor antagonist clopidogrel. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 50, 1332–1338.

Tedesco, M.A., Ratti, G., Di Salvo, G., et al., 2002. Does the angiotensin II receptor antagonist losartan improve cognitive function? Drugs Aging 19, 723–732.

Tee, P.G. and Travis, E.L., 1995. Basic fibroblast growth factor does not protect against classical radiation pneumonitis in two strains of mice. Cancer Res. 55, 298–302.

Terry, N.H., Tucker, S.L., Travis, E.L., 1989. Time course of loss of residual radiation damage in murine skin assessed by retreatment. Int J. Radiat. Biol. 55, 271–283.

Thomson, A.B., Critchley, H.O., Kelnar, C.J., et al., 2002. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 16, 311–334.

Tomas-de la Vega, J.E., Banner, B.F., Hubbard, M., et al., 1984. Cytoprotective effect of prostaglandin E2 in irradiated rat ileum. Surg. Gynecol. Obstet. 158, 39–45.

Tominaga, H., Kodama, S., Matsuda, N., et al., 2004. Involvement of reactive oxygen species (ROS) in the induction of genetic instability by radiation. J. Radiat. Res. (Tokyo) 45, 181–188.

Topkan, E., Tufan, H., Yavuz, A.A., et al., 2008. Comparison of the protective effects of melatonin and amifostine on radiation-induced epiphyseal injury. Int. J. Radiat. Biol. 84, 796–802.

Torcuator, R., Zuniga, R., Mohan, Y. S., et al., 2009. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. J. Neurooncol. 94, 63–68.

Torres, S., Thim, L., Milliat, F., et al., 2007. Glucagon-like peptide-2 improves both acuteand late experimental radiation enteritis in the rat. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 69, 1583–1571.

Tothova, Z., Kollipara, R., Huntly, B.J., et al., 2007. FoxOs are critical mediators of hematopoietic stem cell resistance to physiologic oxidative stress. Cell 128, 325–339.

Travis, E.L., Newman, R.A., Helbing, S.J., 1987. WR 2721 modification of type II cell and endothelial cell function in mouse lung after single doses of radiation. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 13, 1355–1359.

Travis, E.L., Parkins, C.S., Holmes, S.J., et al., 1984. WR-2721 protection of pneumonitis and fibrosis in mouse lung after single doses of x rays. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 10, 243–251.

Tseng, C.M., Albert, L., Peterson, R.L., et al., 2000. In vivo absorption properties of orally administered recombinant human interleukin-11. Pharm. Res. 17, 482–485.

Tulard, A., Hoffschir, F., de Boisferon, F.H., et al., 2003. Persistent oxidative stress after ionizing radiation is involved in inherited radiosensitivity. Free Radic. Biol. Med. 35, 68–77.

Turesson, I., 1989. The progression rate of late radiation effects in normal tissue and its impact on dose-response relationships. Radiother. Oncol. 15, 217–226.

Turman, M.A., Hammond, S., Grovas, A., et al., 1999. Possible association of retinoic acid with bone marrow transplant nephropathy. Pediatr. Nephrol. 13, 755–758.

Ubios, A.M., Guglielmotti, M.B., Cabrini, R.L., 1986. Effect of diphosphonate on the prevention of X-radiation-induced inhibition of bone formation in rats. J. Oral. Pathol. 15, 500–505.

UNSCEAR, 2008. Effects of ionising radiation on the immune system. In: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly, With Annexes. New York.

UNSCEAR, 2006. Effects of ionizing radiation. In: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly, With Annexes. New York.

Urbancsek, H., Kazar, T., Mezes, I. et al., 2001. Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of antibiophilus in patients with radiation-induced diarrhoea. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 13, 391–396.

Van den Brenk, H.A., Kerr, R.C., Richter, W., et al., 1965. Enhancement of radiosensitivity of skin of patients by high pressure oxygen. Br. J. Radiol. 38, 857–864.

Van Kempen-Harteveld, M.L., Weel-Sipman, M.H., Emmens, C. et al., 2003. Eye shielding during total body irradiation for bone marrow transplantation in children transplanted for a hematological disorder: risks and benefits. Bone Marrow Transplant. 31, 1151–1156.

Van Kleef, E.M., te Poele, J.A., Oussoren, Y.G., et al., 2000. Influence of acetylsalicylic acid on development of radiation-induced nephropathy. Int. J. Radiat. Biol. 76, 1565–1573.

Vanella, A., Russo, A., Acquaviva, R., et al., 2000. L-propionyl-carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and DNA cleavage protector. Cell Biol. Toxicol. 16, 99–104.

Vazquez, I., Gomez de Segura, I.A., Grande, A.G., et al., 1999. Protective effect of enriched diet plus growth hormone administration on radiation-induced intestinal injury and on its evolutionary pattern in the rat. Dig. Dis. Sci. 44, 2350–2358.

Verheij, M., Stewart, F.A., Oussoren, Y., et al., 1995. Amelioration of radiation nephropathy by acetylsalicylic acid. Int. J. Radiat. Biol. 67, 587–596.

Vijayalaxmi, Meltz, M.L., Reiter, R.J., et al., 1999. Melatonin and protection from whole-body irradiation: survival studies in mice. Mutation Res. 425, 21–27.

Von der Maase, H., 1986. Experimental studies on interactions of radiation and cancer chemotherapeutic drugs in normal tissues and a solid tumour. Radiother. Oncol. 7, 47–68.

Von der Maase, H., Overgaard, J., Vaeth, M., 1986. Effect of cancer chemotherapeuticdrugs on radiation-induced lung damage in mice. Radiother. Oncol 5, 245–257.
Von Sallmann, L., 1952. Further efforts to influence x-ray cataract by chemical agents. AMA. Arch. Ophthalmol. 48, 276–291.
Von Sallmann, L., Dische, Z., Ehrlich, G., et al., 1951. Study on penetration of cysteine and cystine into the aqueous humor of rabbits and its relation to early x-irradiation effects on the eye. Am. J. Ophthalmol. 34, 95–103.
Vujaskovic, Z., Batinic-Haberle, I., Rabbani, Z.N., et al., 2002a. A small molecular weight catalytic metalloporphyrin antioxidant with superoxide dismutase (SOD) mimetic properties protects lungs from radiation-induced injury. Free Radical Biol. Med. 33, 857–863.
Vujaskovic, Z., Feng, Q.F., Rabbani, Z.N., et al., 2002b. Radioprotection of lungs by amifostine is associated with reduction in profibrogenic cytokine activity. Radiat. Res.157, 656–660.
Wang, J., Albertson, C.M., Zheng, H., et al., 2002. Short-term inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel ameliorates radiation-induced toxicity in rat small intestine. Thromb. Haemost. 87, 122–128.
Wang, J., Boerma, M., Fu, Q., et al., 2007. Significance of endothelial dysfunction in the pathogenesis of early and delayed radiation enteropathy. World J. Gastroenterol. 13, 3047–3055.
Wang, J., Boerma, M., Fu, Q., et al., 2007. Simvastatin ameliorates radiation enteropathy development after localized, fractionated irradiation by a protein C-independent mechanism. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 68, 1483–1490.
Wang, J., Qiu, X., Kulkarni, A., et al., 2006. Calcitonin gene-related peptide and substance P regulate the intestinal radiation response. Clin. Cancer Res. 12, 4112–4118.
Wang, J., Zheng, H., Hauer-Jensen, M., 2001. Influence of short-term octreotide administration on chronic tissue injury, transforming growth factor β (TGF-β) overexpression, and collagen accumulation in irradiated rat intestine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 297, 35–42.
Wang, J., Zheng, H., Kulkarni, A., et al., 2006. Regulation of early and delayed radiation responses in rat small intestine by capsaicin-sensitive nerves. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 64, 1528–1536.
Wang, J., Zheng, H., Ou, X., et al., 2002. Deficiency of microvascular thrombomodulin and upregulation of protease-activated receptor 1 in irradiated rat intestine: possible link between endothelial dysfunction and chronic radiation fibrosis. Am. J. Pathol. 160, 2063–2072.
Wang, J., Zheng, H., Ou, X., et al., 2004. Hirudin ameliorates intestinal radiation toxicity in the rat: support for thrombin inhibition as strategy to minimize side effects after radiation therapy and as countermeasure against radiation exposure. J. Thromb. Haemost. 2, 2027–2035.
Wang, J., Zheng, H., Sung, C.-C., et al., 1999. The synthetic somatostatin analogue, octreotide, ameliorates acute and delayed intestinal radiation injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 45, 1289–1296.
Wang, L.W., Fu, X.L., Clough, R., et al., 2000. Can angiotensin-converting enzyme inhibitors protect against symptomatic radiation pneumonitis? Radiat. Res. 153, 405–410.
Ward, H.E., Kemsley, L., Davies, L., et al., 1993. The effect of steroids on radiation-induced lung disease in the rat. Radiat. Res. 136, 22–28.
Ward, W.F., Kim, Y.T., Molteni, A., et al., 1988. Radiation-induced pulmonary endothelial dysfunction in rats: modification by an inhibitor of angiotensin converting enzyme. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 15, 135–140.
Ward, W.F., Molteni, A., Ts'ao, C., et al., 1990. The effect of Captopril on benign and malignant reactions in irradiated rat skin. Br. J. Radiol. 63, 349–354.
Ward, W.F., Molteni, A., Ts'ao, C., 1998. Endothelial-oriented strategies to spare normal tissues. In: Rubin, D. B. (Ed.), The Radiation Biology of the Vascular Endothelium. CRC Press, Boca Raton, pp. 185–208.
Ward, W.F., Molteni, A., Ts'ao, C.H., et al., 1990. Captopril reduces collagen and mast cell accumulation in irradiated rat lung. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 19, 1405–1409.

Ward, W.F., Molteni, A., Ts'ao, C.H., et al., 1992. Radiation pneumotoxicity in rats: modification by inhibitors of angiotensin converting enzyme. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 22, 623–625.
Ward, W.F., Molteni, A., Ts'ao, C.H., 1989. Radiation-induced endothelial dysfunction and fibrosis in rat lung: modification by the angiotensin converting enzyme inhibitor CL242817. Radiat. Res. 117, 342–350.
Waselenko, J.K., MacVittie, T.J., Blakely, W.F., et al., 2004. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. Ann. Intern. Med. 140, 1037–1051.
Weckbecker, G., Liu, R., Tolcsvai, L., et al., 1992a. Antiproliferative effects of the somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995) on ZR-75-1 human breast cancer cells in vivo and in vitro. Cancer Res. 52, 4973–4978.
Weckbecker, G., Tolcsvai, L., Liu, R., et al., 1992b. Preclinical studies on the anticancer activity of the somatostatin analogue octreotide (SMS 201–995). Metabolism: Clinical & Experimental 41 (Suppl. 2), 99–103.
Weckbecker, G., Tolcsvai, L., Pollak, M., et al., 1994. Somatostatin analogue octreotide enhances the antineoplastic effects of tamoxifen and ovariectomy on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary carcinomas. Cancer Res. 54, 6334–6337.
Weiss, J.F. and Landauer, M.R., 2003. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals. Toxicology 189, 1–20.
Welniak, L.A., Khaled, A.R., Anver, M.R., et al., 2001. Gastrointestinal cells of IL-7 receptor null mice exhibit increased sensitivity to irradiation. J. Immunol. 166, 2923–2928.
Westphal, C.H., Hoyes, K.P., Canman, C.E., et al., 1998. Loss of atm radiosensitizes multiple p53 null tissues. Cancer Res. 58, 5637–5639.
Williams, J.P., Hernady, E., Johnston, C.J., et al., 2004. Effect of administration of lovastatin on the development of late pulmonary effects after whole-lung irradiation in a murine model. Radiat. Res. 161, 560–567.
Wilson, G., Kangasniemi, M., Meistrich, M.L., 1999. Hormone pretreatment enhances recovery of spermatogenesis in rats after neutron irradiation. Radiat. Res. 152, 51–56.
Wittman, B., Horan, J., Lyman, G.H., 2006. Prophylactic colony-stimulating factors in children receiving myelosuppressive chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Cancer Treat. Rev. 32, 289–303.
Wondergem, J. and Haveman, J., 1987. The effect of previous treatment on the response of mouse feet to irradiation and hyperthermia. Radiother. Oncol. 10, 253–261.
Wondergem, J., Franken, N.A., Chin, A., et al., 1998. Additive effect of concomitant multiple low-dose doxorubicin and thoracic irradiation on ex vivo cardiac performance of the rat heart. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 124, 148–154.
Worgul, B.V., David, J., Odrich, S., et al., 1991. Evidence of genotoxic damage in human cataractous lenses. Mutagenesis 6, 495–499.
Worgul, B.V., Droy-Lefaix, M.T., 1999. Ginkgo biloba extract (EGb761): A potential radioprotector as assessed by the radiation cataract model. In: 11th International Congress of Radiation Research. p. 184.
Worgul, B.V., Merriam, G.R., Jr., Medvedovsky, C., 1989. Cortical cataract development-an expression of primary damage to the lens epithelium. Lens. Eye Toxic. Res. 6, 559–571.
Wouters, K.A., Kremer, L.C., Miller, T.L., et al., 2005. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. Br. J. Haematol. 131, 561–578.
Wu, S.G. and Miyamoto, T., 1990. Radioprotection of the intestinal crypts of mice by recombinant human interleukin-1 alpha. Radiat. Res. 123, 112–115.
Wynn, T.A., 2008. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J. Pathol. 214, 199–210.
Xiao, Z., Su, Y., Yang, S., et al., 2006. Protective effect of esculentoside A on radiation-induced dermatitis and fibrosis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 65, 882–889.

Yada, S., Nukina, H., Kishihara, K., et al., 2001. IL-7 prevents both capsase-dependent and – independent pathways that lead to the spontaneous apoptosis of i-IEL. Cell. Immunol. 208, 88–95.

Yarom, R., Harper, I.S., Wynchank, S., et al., 1993. Effect of captopril on changes in rats' hearts induced by long-term irradiation. Radiat. Res. 133, 187–197.

Yavuz, M.N., Yavuz, A.A., Aydin, F., et al., 2002. The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea: a randomized controlled study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 54, 195–202.

Yeh, E.T., Tong, A.T., Lenihan, D.J., et al., 2004. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. Circulation 109, 3122–3131.

Yi, E.S., Salgado, M., Williams, S., et al., 1998. Keratinocyte growth factor decreases pulmonary edema, transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor-BB expression, and alveolar type II cell loss in bleomycin-induced lung injury. Inflammation 22, 315–325.

Yi, E.S., Shabaik, A.S., Lacey, D.L., et al., 1995. Keratinocyte growth factor causes proliferation of urothelium in vivo. J. Urol. 154, 1566–1570.

Yi, E.S., Williams, S.T., Lee, H., et al., 1996. Keratinocyte growth factor ameliorates radiation and bleomycin-induced lung injury and mortality. Am. J. Pathol. 149, 1963–1970.

Yoon, Y.D., Kim, J.H., Lee, K.H., et al., 2005. Amifostine has an inhibitory effect on the radiation-induced p53-branched cascade in the immature mouse ovary. In Vivo 19, 509–514.

Yoshimoto, Y., Moridera, K., Imura, H., 1975. Restoration of normal pituitary gonadotropin reserve by administration of luteinizing-hormone-releasing hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. N. Engl. J. Med. 292, 242–245.

Zhao, W., Payne, V., Tommasi, E., et al., 2007. Administration of the peroxisomal proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone during fractionated brain irradiation prevents radiation-induced cognitive impairment. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 67, 6–9.

Zheng, H., Wang, J., Hauer-Jensen, M., 2000a. Role of mast cells in early and delayed radiation injury in rat intestine. Radiat. Res. 153, 533–539.

Zheng, H., Wang, J., Koteliansky, V. E., et al., 2000b. Recombinant soluble transforming growth factor-β type II receptor ameliorates radiation enteropathy in the mouse. Gastroenterology 119, 1286–1296.

Zhou, G., Kawata, T., Furusawa, Y., et al., 2006. Protective effects of melatonin against low-and high-LET irradiation. J. Radiat. Res. (Tokyo) 47, 175−181.

# 4. ПОРОГОВЫЕ ДОЗЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ К РАДИАЦИИ

## 4.1. Введение

(664) Рекомендуемые пределы доз для реакций тканей (детерминированных эффектов) основаны на пороговых дозах, ведущих к заболеваниям в определенных системах органов и к смертности. Значения пороговых доз получены из результатов предыдущих исследований и опытов, большинство значений остались неизменными из-за недостатка новых данных, которые указывали бы на необходимость изменений. Однако терапия некоторых тканевых реакций, вызванных радиацией, значительно улучшилась за много лет исследований, и, следовательно, есть необходимость рассмотреть возможность изменения значений пороговых доз в связи с использованием новых методов лечения и управления реакциями. Кроме того, эпидемиологические исследования населения, подвергаемого облучению в различных ситуациях, предоставили больше информации о риске заболеваемости и смертности от неонкологических заболеваний.

(665) Недавно было завершено исследование толерантности органов к фракционированной лучевой терапии (Marks et al., 2010), результаты которого представлены в табл. 4.1. Данная информация поможет определить значение пороговых доз при таких графиках процедур, которые в целом составят ежедневную дозу облучения в 2 Гр за фракцию. Однако необходимо признать, что частота повреждений, указанная в данной таблице, часто гораздо выше, чем 1%, и, следовательно, необходима экстраполяция; а оценки во многих случаях делаются за период 5 лет после лечения, а не за более длительные сроки, которые необходимы для целей защиты, когда толерантные дозы могут быть ниже из-за прогрессии повреждений.

(666) В Рекомендациях МКРЗ за 2007 г. (ICRP, 2007) было установлено, что две системы органов требуют дальнейшего специального рассмотрения. Во-первых, собрано много данных об увеличении количества случаев радиационно-индуцированной катаракты, что требует значительного снижения ранее рекомендованных пороговых доз. Во-вторых, результаты различных исследований показывают, что заболевания системы кровообращения, вызванные радиацией, возникают при более низких дозах, чем было установлено ранее. Необходимо также рассмотреть вероятность внесения сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем в список систем, которые могут подвергнуться риску при малых дозах. Обе эти системы были тщательно изучены в представленном докладе.

(667) Данный доклад не рассматривает реакции тканей на излучение с высокой ЛПЭ. Они были детально описаны в Публикации 58 (ICRP, 1990), а также включены в Публикацию 92 (ICRP, 2003). Были также опубликованы доклады других организаций: о защите (например, NCRP, 1990) и публикации о конкретном применении, например, в лучевой терапии (IAEA, 2008).

Таблица 4.1. Приблизительные данные по дозам/объемам/исходам при фракционированном облучении всего органа (если не указано другое) по стандартной схеме (1,8–2,0 Гр за фракцию). Все данные рассчитаны по литературе, суммированной в обзорах QUANTEC, как представлено в таблице 1 из Marks et. al., 2010.

| Орган | Лучевые поражения | Доза (Гр), параметры дозы/объема | Частота (%) |
|---|---|---|---|
| Головной мозг | Некроз | $D_{max} < 60$<br>$D_{max} = 72$ | <3<br>5 |
| Ствол головного мозга | Нейропатия или некроз | $D_{max} < 54$ | <5 |
| Зрительный нерв/хиазма | Нейропатия | $D_{max} < 55$<br>$D_{max}$ 55–60 | <3<br>3–7 |
| Спинной мозг* | Миелопатия | $D_{max} = 50$<br>$D_{max} = 60$ | 0,2<br>6 |
| Улитка | Потеря слуха | $D_{mean} < 45$ | <30 |
| Парная околоушная слюнная железа | Функции слюноотделения <25% | $D_{mean} < 25$ | <20 |
| Глотка | Дисфагия и аспирация | $D_{mean} < 50$ | <20 |
| Гортань | Голосовые дисфункции | $D_{max} < 66^{\dagger}$<br>$D_{mean} < 44$<br>$V_{50} < 27\%$ | <20 |
| Легкое | Пневмонит | $V_{20} < 30\%$<br>$D_{mean} = 7$<br>$D_{mean} = 13$ | <20<br>5<br>10 |
| Пищевод | Эзофагит 3-й степени<br>Эзофагит 2-2 степени | $D_{mean} < 34$<br>$V_{35} < 50\%$ | 5–20<br><30 |
| Сердце | Перикардит<br>Летальность в отдаленном периоде | $D_{mean} < 26$<br>$V_{30} < 46\%$<br>$V_{25} < 10\%$ | <15<br><br><1 |
| Печень‡ | Заболевания печени, вызванные радиацией | $D_{mean} < 30–32$ | <5 |
| Почка | Почечная дисфункция | $D_{mean} < 15–18$<br>$V_{12} < 55\%$<br>$V_{20} < 32\%$ | <5 |
| Желудок | Изъязвление | $D_{100} < 45$ | <7 |
| Тонкая кишка | Острая токсичность 3-й степ. | $V_{45} < 195cc$ | <10 |
| Прямая кишка | Поздняя токсичность 2-й степ.<br>Поздняя токсичность 3-й степ. | $V_{50} < 50\%$ | <15<br><10 |
| Мочевой пузырь | Поздняя токсичность 3-й степени по шкале RTOG** | $D_{max} < 65$ | <6 |
| Луковица мочеиспускательного канала | Эректильная дисфункция | $D_{60–70} < 70$ | <55 |

$D_{max}$ – максимальная доза на один орган; $D_{mean}$ – средняя доза на орган; $D_x$ – минимальная доза до «самого предельного» значения × % на орган; $V_x$ – объем органа, подвергающегося облучению в дозе x; * – частичное облучение органа, включая полное поперечное сечение спинного мозга; † – с химиотерапией; ‡ – за исключением пациентов, имеющих заболевания печени до облучения; ** RTOG – radiationtherapyoncologygroup (радиологическая онкологическая группа).

## 4.2. Кроветворная система

(668) Ранее указанные значения однократных пороговых доз в 0,5 Гр и мощности хронического облучения в 0,4 Гр в год, приводящие к угнетению гемопоэза, остаются прежними (Раздел 2.1). Что касается смертности, пороговое значение в 1 Гр однократной дозы облучения (без медицинского вмешательства) и в 2–3 Гр (с качественным медицинским лечением) не отличаются от указанных ранее МКРЗ значений. Каких-либо новых данных нет.

(669) При малых фракционированных дозах в костном мозге отмечается эффект снижения дозы, но пролонгирование дозы ведет к ярко выраженной репопуляции. Наблюдение за небольшим количеством людей, подвергающихся пролонгированному облучению с минимальным врачебным вмешательством, показало выживаемость во всех случаях, по крайней мере, в течение короткого периода при дозах примерно 4–8 Гр за неделю или суммарной дозе в 10–14 Гр за 1–3 месяца (UNSCEAR, 1988).

(670) Медицинское вмешательство является необходимым компонентом успешного выздоровления при костномозговом синдроме вследствие потенциально летального радиационного облучения. Применение факторов роста может увеличить выживаемость лиц, пострадавших в результате радиационных аварий. Однако значительная неоднородность и неконтролируемая природа радиационного облучения, а также незначительное количество людей, доступных для наблюдения, не позволяют точно определить уровень выживаемости. У собак пороговые дозы могут быть увеличены примерно вдвое при использовании хорошей клинической поддержки и факторов роста (MacVittie et al., 1991), что демонстрирует потенциал применения данных подходов к облученным людям.

## 4.3. Пищеварительная система

(671) Однократной пороговой дозой, приводящей к ранней смертности через 6–9 дней после облучения желудочно-кишечного тракта, считается по-прежнему доза в 6 Гр, но предполагается, что хорошее медицинское лечение увеличит данный показатель. Соответствующее значение для фракционированных доз может быть вычислено по реакции пациентов, получающих лучевую терапию, которые включают самые последние данные (Раздел 2.2).

(672) Частота и тяжесть отдаленных желудочно-кишечных радиационных повреждений зависит от дозы радиации, объема облученного пищеварительного тракта, графика фракций, конкомитантной химиотерапии, от сопутствующих заболеваний и других особенностей пациента. Пороговые дозы для отдаленных последствий облучения конкретных частей пищеварительной системы получены по ответной реакции пациентов на лучевую терапию. Данные значения доз показывают большую чувствительность околоушных желез и печени, например, в сравнении со сниженной чувствительностью гортани и прямой кишки. Таблицы, содержащие данные о влиянии доз/объемов для различных органов пищева-

рительной системы, были опубликованы группой QUANTEC (Deasy et al., 2010; Kavanagh et al., 2010; Michalski et al., 2010; Pan et al., 2010; Rancati et al., 2010; Werner-Wasik et al., 2010).

(673) Не существует общепринятых способов снижения желудочно-кишечных повреждений после облучения (Раздел 3.3.2). Наиболее перспективные энтеротропные стратегии с потенциалом защиты желудочно-кишечного тракта от лучевых повреждений включают в себя некоторые цитокины, гастроинтестинальные пептидные гормоны и ряд питательных веществ. Например, доклинические исследования показывают, что уменьшение внутрипросветной панкреатической секреции при помощи синтетического аналога рецептора соматостатина, октреотида значительно уменьшает проявления как ранней, так и отдаленной лучевой энтеропатии; данный метод уже находит клиническое применение.

## 4.4. Репродуктивная система

(674) Пороговые дозы кратковременного, фракционированного/длительного и хронического облучения у мужчин и основания для выбора данных значений доз практически соответствуют значениям, рекомендованным в последнем обзоре детерминированных эффектов МКРЗ (ICRP, 1984). Существует тенденция к уменьшению пороговой дозы при фракционированном/протрагированном облучении в сравнении с однократным облучением (обратный фракционированный эффект). Было исследовано гормональное воздействие на процесс восстановления сперматогенеза у людей, но без значительного улучшения. У животных исследовались несколько модификаторов биологической реакции, включая гормональные воздействия, антиоксиданты, акцепторы радикалов и вещества природного происхождения. Отмечалась различная степень улучшений в зависимости от вида и конкретного эффекта. В настоящее время нет заключения о преимуществе того или иного компонента для медицинского применения (Раздел 3.3.3).

(675) Пороговые дозы кратковременного, фракционированного/протрагированного и хронического облучения у женщин практически соответствуют значениям, указанным в последнем обзоре детерминированных эффектов МКРЗ (ICRP, 1984). Указано также, что радиочувствительность увеличивается из-за возрастного уменьшения размера пула ооцитов (яйцеклеток). Говоря о защите, множество проведенных исследований пациентов – женщин, проходящих химиотерапию (в некоторых случаях и лучевую терапию), указывают, что аналоги GnRH могут защитить функцию яичников, но ни одно из этих исследований не прошло проспективного рандомизированного клинического испытания, и данные не являются окончательными (Meistrich and Shetty, 2008). Исследования животных с использованием некоторых гормональных методов, антиапоптотических агентов или акцепторов радикалов показали возможность защиты, но ни одно из них не достигло клинического применения до настоящего времени (Раздел 3.3.3).

## 4.5. Кожа

(676) Реакция кожи на облучение была детально описана в Публикации 59 (ICRP, 1991) и обобщена в Публикации 85 (ICRP, 2000). Характеристики реакций не изменились за последние годы и подтверждены заново в разделе 2.4 данного отчета. Сюда включены пороговые дозы ранних и поздних реакций, области кожи и эффекты фракционирования дозы, а также эффекты неравномерности доз для эпидермиса и дермы.

(677) Защитные агенты, примененные до облучения кожи животных, включают акцепторы радикалов, простагландины и нитроксиды. В последние годы проводились исследования с использованием разнообразных агентов, изменяющих реакции тканей с целью уменьшить проявления ранних и поздних реакций кожи на облучение человека и животных. У людей наиболее успешно уменьшают ранние реакции противовоспалительные препараты. У животных некоторые противовоспалительные агенты и PUFAs в перспективе способны уменьшить ранние реакции. Для уменьшения поздних реакций как у человека, так и у животных возможно успешное применение супероксиддисмутазы, фактора роста фибробластов (FGF), каптоприла, α-токоферола и угнетение сигнального пути TGF-β. Фактор изменения дозы (ФИД) у животных в основном составляет ~1,1–1,2 с максимальным отмеченным значением во всех исследованиях около 1,5.

## 4.6. Сердечно-сосудистая и цереброваскулярная системы

(678) Заболевания органов кровообращения ранее не рассматривались МКРЗ как ущерб здоровью вследствие радиационного облучения органов и тканей, так как только за последние несколько лет усилились доказательства по этой проблеме. Сюда включены заболевания сердца, возникающие более чем через 10 лет после радиационного облучения после атомной бомбардировки, или после Чернобыльской аварии, или после облучения некоторой части сердца во время лучевой терапии при раке молочной железы, пептической язве и лимфоме Ходжкина. Существует много других сценариев облучения, медицинского или профессионального, когда население получает низкие дозы облучения сердца (UNSCEAR, 2006), но в целом эти данные не были достаточно информативными в сравнении с показателями лучевой терапии, когда дозы облучения сердца могут быть оценены более точно. В исследованиях нет указаний на то, что избыточный относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем инсульта или цереброваскулярного заболевания (Раздел 2.5).

(679) Ученые Schultz-Hector and Trott (2007) подтвердили, что данные по пострадавшим от атомной бомбардировки, и пациентам, получившим лучевую терапию, могут быть сопоставлены, если фракционированные дозы лучевой терапии сердца (части сердца) были бы переведены в изоэффективные однократные дозы, усреднены по всему сердцу, принимая во внимание высокую чувствительность сердца к фракционированию доз. В результате данного комплексного исследования была установлена малая однократная пороговая доза примерно в 1 Гр. В одном из последних исследований данных по пострадавшим от атом-

ной бомбардировки (Shimizu et al., 2010) была подсчитана пороговая доза (взвешенная на толстый кишечник доза) для заболеваний сердца – 0 Гр, величина верхнего порога с 95%-м доверительным интервалом равна 0,5 Гр. Однако в рамках от 0 до 0,5 Гр реакция на дозу была статистически незначимой, указывая на то, что данные по низким дозам неубедительны. Для инсульта расчетная пороговая доза составила 0,5 Гр, величина верхнего порога с 95%-м доверительным интервалом составила 2 Гр.

(680) Недавние обзоры эпидемиологических исследований населения, которое подверглось относительно низкой дозе облучения от окружающей среды, по медицинским показаниям или профессионально, выявили существенную гетерогенность связи облучения и болезней кровообращения в отношении радиационного риска на единицу дозы, возможно, вследствие наличия мешающих факторов или систематической ошибки (Little et al., 2008; Little et al., 2010). Данный анализ показал, что неоднородность уменьшилась, но оставалась значительной после внесения поправок для фракционирования облучения и при изучении болезней сердца и инсульта по отдельности. Эпидемиологические доказательства влияния промежуточных и низких доз (а именно менее 5 Гр) были рассмотрены Little et al. (2009) скорее как предположительные, а не убедительные; не было проведено и анализа пороговых доз.

(681) Во введении к данному отчету было дано определение термина «практическая» пороговая доза, под которой понимается количество радиации, необходимое, чтобы вызвать специфический наблюдаемый эффект хотя бы у 1% индивидуумов, подвергшихся радиационному воздействию. В случае заболеваний, протекающих с расстройством кровообращения, достаточно трудно определить, чем вызвана болезнь системы кровообращения: радиационным облучением или каким-то другим агентом вследствие высокого спонтанного уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (30–50%) в большинстве развитых стран. Более того, не ясно, существует ли доза, ниже которой не возрастает риск заболевания системы кровообращения, если да, то какова эта доза. Тем не менее, основываясь на эпидемиологических данных, можно вычислить величину дозы, при которой болезни системы кровообращения могут быть вызваны у 1% облученного населения.

(682) В то время, как оценка ИОР на 1 Гр в таблице 2.3, основанная на линейной зависимости «доза-эффект», варьирует в различных исследованиях и в зависимости от специфического вида заболевания системы кровообращения, ИОР/Гр, равный 0,1, кажется разумным суммарным значением, особенно в случае изучения пострадавших от атомной бомбардировки. В недавнем отчете (табл. 8 в AGIR, 2010), подсчитывающем совокупный риск, взятый из многих исследований, был вычислен ИОР/Гр, равный 0,10 (95% ДИ 0,07–0,13) для заболеваемости и 0,08 (95% ДИ 0,04–0,12) для смертности от заболеваний системы кровообращения, взятых вместе. Если ИОР/Гр данной величины был бы применен в дозах в пределах 0,5 Гр и при исходном уровне заболеваемости 30–50%, тогда это подразумевало бы, что доза в 0,5 Гр может увеличить количество смертельных исходов примерно на $0{,}08 \times 0{,}5 \times (30 - 50)\% = 1{,}2 - 2\%$. Принимая во внимание, что не все случаи заболевания системы кровообращения

приводят к смерти, соответствующее процентное содержание заболеваемости должно быть выше. В целом с учетом вышеизложенных предположений можно сделать вывод, что доза примерно в 0,5 Гр может привести к возникновению болезней системы кровообращения у ~1% облученных индивидуумов.

(683) Из таблицы 2.4 не ясно, является ли ИОР/Гр для сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем для цереброваскулярных заболеваний. В недавнем отчете (табл. 8 AGIR, 2010) совокупный ИОР/Гр, полученный из многих соответствующих исследований, был оценен примерно в 0,09 (95% ДИ 0,05–0,12) для сердечно-сосудистых заболеваний и 0,21 (95% ДИ 0,16–0,27) для цереброваскулярных заболеваний. Однако в районе потенциальной пороговой дозы в 0,5 Гр данная разница не ясна. Основываясь на том, что спонтанный риск сердечно-сосудистых заболеваний (около 1 из 6 смертей в Великобритании – по данным AGIR, 2010) выше, чем цереброваскулярных заболеваний (около 1 из 9 смертей в Великобритании – по данным AGIR, 2010), тогда ИОР/Гр может быть выше для цереброваскулярных заболеваний, чем для сердечно-сосудистых; «пороговая доза» в 0,5 Гр предполагается здесь и для сердечно-сосудистых заболеваний, и для цереброваскулярных заболеваний на основании того, что данная доза может привести к развитию обсуждаемых заболеваний примерно у 1% облученных лиц. Тем не менее, существуют значительные факторы неопределенности в определении рисков данных заболеваний при указанной величине доз.

(684) Относительно частичного облучения тела предполагается, что риск зависит от дозы в органе-мишени или ткани-мишени. Однако неизвестно, какая часть сердца или цереброваскулярной системы наиболее чувствительна и критична в отношении к риску. Таким образом, для настоящих целей средняя доза считается наиболее подходящей, а будущие исследования смогут изучать этот вопрос дальше.

(685) Не ясно, является ли значение ИОР/Гр одинаковым для острого, фракционированного и хронического облучений. Следует ожидать приблизительно одинаковых пороговых доз при этих трех условиях, если риск при дозах ниже пороговой обусловливался одноударным невосстановимым повреждением, без восстановления сублетального повреждения, медленным восстановлением или эффектом репопуляции клеток, вовлеченном при данном низком уровне доз. Однако проблема на данный момент состоит в сложности определения пороговой дозы с достаточной степенью точности при различных сценариях облучения человека, а также в многообсуждаемой вероятности различий механизмов заболеваний системы кровообращения при высоких и низких дозах. Если механизмы разные, то, вероятно, пороговые дозы для острого, фракционированного и хронического облучений случайно окажутся совпадающими, и статистические неопределенности будут отражены в этом выборе. Для целей данного анализа значение ИОР/Гр, а следовательно, «пороговой дозы» взято одинаковое для всех трех видов облучения, а именно, примерно 0,5 Гр. Будущие исследования продолжат детальное изучение этого вопроса.

(686) Хотя некоторые из ранних данных по фракционированным дозам лучевой терапии могут быть сопоставлены с данными по однократным дозам

пострадавших в результате атомных бомбардировок с учетом эффекта фракционирования дозы, другие данные по лучевой терапии указывают на гораздо более высокие пороговые дозы. Это вероятней всего происходит частично из-за того, что учитываются дозы в конкретных облученных участках, а не средняя доза на сердце, которая была бы ниже, и из-за короткого периода после облучения – в данных случаях около 15 лет. В контексте защиты именно значение пороговой дозы, которое применяется к длительному периоду после облучения, имеет важное значение для персонала и для населения, как в случае с пострадавшими от атомных бомбардировок (40–50 лет) и в исследованиях пептической язвы (22,5–27,5 лет). Данные лучевой терапии в основном применимы к коротким периодам после облучения из-за альтернативных причин смерти, когда риск смертности от заболеваний системы кровообращения ниже. Хотя несколько последних исследований лучевой терапии имеют период наблюдений в 30 лет.

(687) В перспективе предполагаемый риск фатального рака, связанного с облучением всего организма дозой 0,5 Гр, составит 2%. Для населения всех возрастов с кумулятивной дозой облучения всего организма 0,5 Гр (излучение с низкой ЛПЭ), являющейся результатом хронического облучения, принимая номинальный коэффициент риска 5% на Зв, предполагаемый риск фатального рака составит 2,5%. Данные значения являются того же порядка, что и применяемые к заболеваниям системы кровообращения. Однако нужно подчеркнуть, что величина и форма риска любого заболевания органов кровообращения, связанного с дозами порядка 0,5 Гр и ниже, остаются чрезвычайно неопределенными.

(688) Механизмы вызванного облучением повреждения сердца включают воспалительные процессы, в особенности после низких доз. После более высоких доз наблюдается прогрессивное сокращение числа проходимых капилляров, что, в конечном счете, приводит к ишемии, гибели миокардиоцитов и фиброзу, ускоренному атеросклерозу в основных кровеносных сосудах, к сокращению сердечной функции и фатальной застойной сердечной недостаточности. Не существует известных способов ослабить вызванное радиацией сердечно-сосудистое заболевание. Возможными вариантами являются статины, обычно используемые для лечения болезней сердца, применение глютамина, а также ведутся дальнейшие лабораторные исследования эффективности трансплантации стволовых клеток или продуктов стволовой клетки.

## 4.7. Глаз

(689) Недавний обзор эпидемиологических данных по радиационно-индуцированным катарактам (Ainsbury et al., 2009) включает в себя 8 исследований, опубликованных с 1999 г., которые оценивают ОШ или ОР развития катаракты при дозе облучения в 1 Гр или в 1 Зв, или сравнивают группы облученных и необлученных лиц (рис. 4.1) (см. также табл. 4.2). Данные исследования различных групп лиц, облученных профессионально или по медицинским показа-

Таблица 4.2. Сводная таблица результатов многочисленных исследований радиационно-индуцированных изменений хрусталика

| Автор | Число случаев | Возраст при облучении (годы) | Период наблюдения (годы) | Пределы дозы или средняя (Гр)* | Фракции | Результаты | Комментарии |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Медицинское | | | | | | | |
| Cogan and Dreisler (1953) | 40 | 15–70 | 7 (1–14) | 0,23–24 | 1 до n | 5 катаракт<br>Ни одной < 5 Гр | Небольшая серия случаев, короткий период наблюдения |
| Merriam and Focht (1957) | 100 | 0,9–84 | 5–9 | 0,25–69 | 1 до n | Все катаракты >2 р или фракции >5 Гр | Клиническая серия, n = 33 при <200 рад, короткий период наблюдения |
| Qvist and Zachau-Christiansen (1959) | 56 | Младенцы | >20–40 | >1 | 1–15 | 4 катаракты при >6,9 Гр | Небольшое исследование |
| Albert et al. (1968) | 234 | 8 (1–14) | 10 | 0,5 | 5 (за несколько минут) | 13 случаев помутнений | Небольшое исследование |
| Wilde and Sjostrand (1997) | 20 | 0,2–1 | 30-46 | 1–11 $^{226}Ra$ | 1 (1,5–3 ч.) | Помутнение в зависимости от дозы | Небольшое исследование |
| Hall et al. (1999) | 484 | 0,4 (0–1,3) | 46 | 0,4 (0–8,4) $^{226}Ra$ | 2 (1–14) | Катаракты в зависимости от дозы | Кортикальная, неядерная в зависимости от дозы |
| Пережившие атомные бомбардировки | | | | | | | |
| Cogan et al. (1950) | 1000 | Все | 4 | НП | 1 | Некоторое помутнение | Скрининг |
| Choshi et al. (1983) | 2385 | Все | 33–35 | >1 | 1 | Увеличение помутнений | Не анализировалась зависимость «доза-эффект» |
| Otake et al. (1996) | ~2000 | Все | 18–19 | НП | 1 | Разнообразные помутнения/катаракты | Скрининговое исследование |

Окончание табл. 4.2

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nakashima et al. (2006) | >700 | ~8,8 | 55–57 | 0,52 (0–>2) Зв | 1 | Порог 0,6–0,7 Зв | Увеличение помутнений |
| Neriishi et al. (2007) | 3 761 | 0–>20 | 55–57 | 0–>3 | 1 | Порог 0,1 (0–0,8) Гр | 12,7% Оперированные катаракты |
| Аварии, население | | | | | | | |
| Day et al. (1995) | 991 | 0–12 | 5–7 | 0,030 Зв | Протрагированное обслед. | Некоторые помутнения | Жители Чернобыля |
| Nadejina et al. (2002) | 41 | ~35 | 14 | 0,2–3,2 | Протрагированное обслед. | Катаракты при 3,2 Гр | Небольшое исследование |
| Worgul et al. (2007) | 8 607 | Взрослые | 12–14 | 0–1 | Протрагированное обслед. | Помутнения | Ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС |
| Hsieh et al. (2010) | 73 | <20 | 4,7 | ~0,200 Зв | ~7 лет | Некоторые помутнения | Облучение по месту проживания |
| Персонал | | | | | | | |
| Junk et al. (2004) | 59 | НП | 5–36 | НП | 5–36 лет | Катаракты в отдаленные сроки | Хроническое облучение |
| Shang and Fu (2007) | 584 | 20–57 | 0,3–35 | НП | 0,4–35 лет | Помутнения в отдаленные сроки | Хроническое облучение |
| Chodick et al. (2008) | 35 705 | Работники | ~19 | 0,005–0,06 | 6–13 лет | Катаракты в более высоких дозах | Самоотчет рентгенлаборантов |
| Kleiman et al. (2009) | 78 | Работники интервенционной кардиод. | 1–40 | НП | Хроническое | Некоторые помутнения | Дозы неизвестны |

НП – не приводится; RERF – Radiation Effects Research Foundation. Более детальное описание см. в Приложении А. Информация любезно предоставлена Dr. R.E. Shore, RERF, Hiroshima, Japan. * Зв, где указано; n = количество фракций.

ниям, пострадавших от атомной бомбардировки и ликвидаторов Чернобыльской аварии, а также летчиков, показали повышенный риск при дозе 1 Гр (Раздел 2.6). Необходимо также отметить, что большинство исследований раковых пациентов, получающих протонную терапию вместо стандартной фотонной терапии, показали, что отдаленные эффекты, включая катаракты, вызванные протонами, практически эквивалентны эффектам соответствующих доз фотона. Значение ОБЭ равно примерно 1,0, за исключением значений в конце пробега частицы (в точке брэгговского пика) (Blakely and Chang, 2004).

(690) Оценка пороговой дозы острого облучения (табл. 4.3) была сделана в двух наблюдениях за пострадавшими от атомной бомбардировки (Nakashima et al., 2006; Neriishi et al., 2007). В результате были вычислены пороговые дозы в 0,1–0,7 Гр с 90–95% ДИ, включающими 0 Гр. Оценка пороговых доз для протрагированного облучения была подсчитана на основе данных по пострадавшим в результате Чернобыльской аварии (Worgul et al., 2007). Эти данные варьируют в пределах 0,34–0,50 Гр (с 95% ДИ в 0,17–0,69 Гр). Не выявлена зависимость величины пороговой дозы от стадии или локализации катаракты. Хотя в исследованиях Nakashima and Worgul в большинстве случаев изучались небольшие катаракты 1-й стадии, в исследованиях Neriishi рассматривались хирургически удаленные катаракты. Окончательный анализ последних с учетом возраста, пола, города и истории заболевания диабетом как потенциально мешающих переменных показал 33%-е увеличение риска оперированной катаракты при дозе 1 Гр (ОР = 1,33, с 95% ДИ в 1,20–1,47). Анализ порога дозы выявил наиболее подходящую оценку в 0,4 Гр (с 95% ДИ в 0–0,8) (указано в работе Blakely et al., 2010). Это доказывает, что ухудшающие зрение катаракты имеются в избытке при дозах <1 Зв. Более того, данные исследования показали незначительное снижение радиационного риска в зависимости от возраста на момент облучения по шкале избыточного абсолютного риска. Что касается хронического облучения, были исследованы радиотехнологи, пилоты коммерческих авиалиний и астронавты, жители зданий с радиоактивным излучением в Тайване. Эти исследования не являются достаточно информативными в отношении пороговых доз, но последовательны в иллюстрации некоторой степени риска при низких дозах. Пролонгирование доз в группах облученных профессионально и от объектов окружающей среды не снижает риск в значительной, с точки зрения статистики, степени.

(691) Точный механизм радиационного катарактогенеза не известен, но геномное нарушение, которое приводит к нарушенному делению клетки, транскрипции и/или атипичной клеточной дифференцировке волокон хрусталика, рассматривается скорее как характерное повреждение, а не как гибель клеток. Согласно одной теории, считается, что аберрантно делящиеся и/или дифференцирующиеся клетки в предэкваториальном районе эпителия хрусталика мигрируют в основном к заднему полюсу хрусталика, где они становятся мутными волокнами. Лучевое поражение единичных клеток эпителия или волокон хрусталика приводит к небольшим локальным изменениям в прозрачности хрусталика. Ранее предполагалось, что накопление и слияние этих микропомутнений в результате формируют целые популяции поврежденных клеток волокон

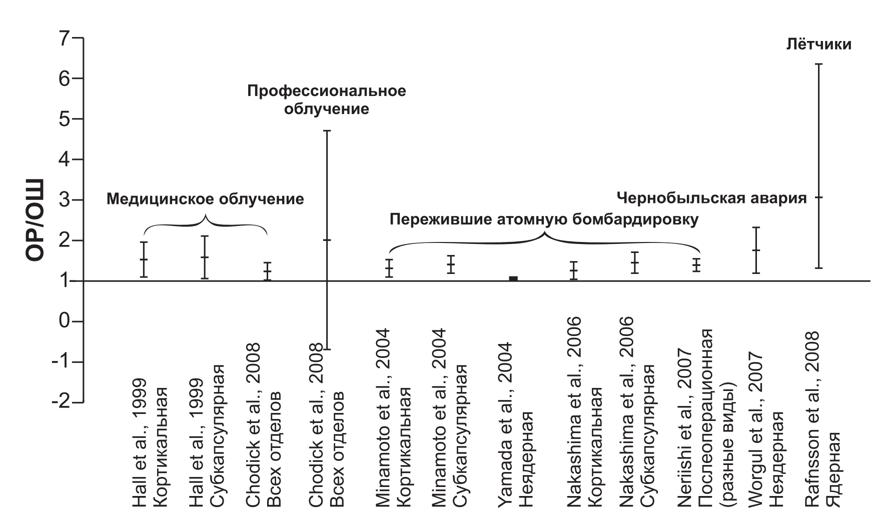



Рис. 4.1. Отношение шансов или относительный риск развития катаракты при дозе 1 Гр или 1 Зв по результатам сравнения групп облученных и необлученных лиц по типам катаракты или по видам облучения (Ainsbury et al., 2009).

Таблица 4.3. Недавние эпидемиологические исследования формирования катаракты, в которых были оценены пороговые дозы

| Исследование | Тип катаракты | Порого-вая доза | Доверительный интервал | Ссылка |
|---|---|---|---|---|
| Пережившие атомные бомбардировки (острое облучение) | Кортикальная катаракта<br>Задняя субкапсулярная катаракта | 0,6 Зв<br>0,7 Зв | 90%: <0–1,2 Зв<br>90%: <0–2,8 Зв | Nakashima et al., 2006 |
| Пережившие атомные бомбардировки (острое облучение) | Постоперационная катаракта | 0,1 Гр | 95%: <0–0,8 Гр | Neriishi et al., 2007 |
| Ликвидаторы аварии на ЧАЭС (фракционированное протрагированное облучение) | Стадия 1–5, катаракта<br>Стадия 1, катаракта<br>Стадия 1, неядерная катаракта<br>Стадия 1, поверхностная кортикальная катаракта<br>Стадия 1, задняя субкапсулярная катаракта | 0,50 Гр<br>0,34 Гр<br>0,50 Гр<br>0,34 Гр<br>0,35 Гр | 95%: 0,17–0,65 Гр<br>95%: 0,19–0,68 Гр<br>95%: 0,17–0,69 Гр<br>95%: 0,18–0,51 Гр<br>95%: 0,19–0,66 Гр | Worgul et al., 2007 |

хрусталика, образующих более крупные дефекты хрусталика, вследствие чего возникает клинически значимое помутнение. Также предполагалось, что образование лучевых катаракт, вероятно, зависит от выживаемости и потенциального деления и/или дифференциации клеток эпителия хрусталика с поврежденными геномами. Таким образом, радиационно-индуцированные невосстановленные повреждения ДНК в подобных делящихся и дифференцирующихся клетках эпителия хрусталика могут служить первой решающей причиной катарактогенеза. Хрусталики, содержащие клетки с нарушенной способностью распознавать и восстанавливать подобные повреждения, возможно, подвержены повышенному риску катарактогенеза. Гетерозиготность генов, участвующих в контроле клеточного цикла, распознавании повреждений ДНК или репарации ДНК, может также вносить вклад в это явление.

(692) Не существует прямых механистических данных о том, что одна поврежденная клетка может вызвать развитие катаракты, которая была бы признаком стохастического эффекта с нулевым порогом. Однако есть данные, подтверждающие важность клеточного деления и пролиферации в образовании катаракты. В эпителии хрусталика пациентов с катарактами была отмечена повышенная частота микроядер (что является показателем нарушенного клеточного деления). Исследования показали, что у животных лучевая катаракта не формируется, если деление клеток эпителия полностью угнетено или если делящиеся клетки эпителия были защищены от радиационного облучения. Можно предположить, что образование лучевых катаракт объясняется первичным повреждением одной клетки-предшественника в хрусталике, которое при делении и дифференцировке приводит к формированию группы дефектных клеток – волокон хрусталика. Последующие исследования смогут выявить истинный механизм образования катаракты.

(693) В Публикации 103 (ICRP, 2007) были указаны пороговые дозы катаракт с нарушением зрения – 5 Гр для острого облучения и >8 Гр для значительно фракционированного и протрагированного облучения. Данные значения были указаны в Рекомендации за 1990 г. и с тех пор не менялись (ICRP, 1991). Более низкие пороговые дозы (0,5–2 Гр при остром облучении и 5 Гр при значительном фракционированном и протрагированном облучении) были указаны для детектируемых помутнений хрусталика. Эти данные основывались на исследованиях пострадавших от атомных бомбардировок и пациентов, получавших лучевую терапию, проведенных ранее (ICRP, 1984). Эти ранние исследования лучевых катаракт в целом имели краткие периоды наблюдения после облучения, не принимали во внимание возрастающий латентный период при уменьшении дозы, не имели достаточной чувствительности для определения ранних изменений в хрусталике и включали ограниченное количество лиц с дозами ниже нескольких Гр (раздел 2.6.1). Также имело место значительное разнообразие подходов, которые использовались для регистрации помутнений хрусталика, ассоциируемых с радиацией.

Эпидемиологические исследования использовали данные опросов пациентов, медицинские документы помутнения хрусталика или данные операций по удалению катаракты. Системы определения степени помутнения хрусталика

также варьировали. Кроме того, остается много различий между практикующими врачами и исследователями в точном клиническом определении лучевой катаракты, а также разность во мнениях в отношении того, все ли обнаруживаемые изменения в хрусталике, при условии достаточного временного отрезка, будут прогрессировать в катаракту с нарушением зрения. Обобщенные результаты исследований изменений в хрусталике вследствие радиационного облучения (Раздел 2.6.1 и Приложение А) представлены в табл. 4.2 (см. табл. 4.4 и 4.5).

(694) В свете вышеизложенных проблем с ранними исследованиями лучевой катаракты и отчетов за последние несколько лет о существенно низких пороговых дозах, выведенных из различных сценариев радиационного воздействия, было бы целесообразно для МКРЗ рекомендовать изменения значений пороговых доз. Недавние исследования, официально протестировавшие пороговую дозу острого облучения (табл. 4.3) на предмет индукции помутнений или катаракт, показали следующие значения с широкими ДИ:

- 0,50–0,70 Зв для ранних задних субкапсулярных катаракт и кортикальных помутнений в исследовании пострадавших от атомных бомбардировок в 2006 г. (Nakashima et al., 2006);
- 0,10 Зв для распространенности оперированных катаракт в исследовании пострадавших от атомных бомбардировок в 2007 г. (Neriishi et al., 2007);
- 0,45–0,50 Зв для моделей избыточного абсолютного риска и избыточного относительного риска соответственно в исследовании частоты хирургически удаленных катаракт у пострадавших от атомных бомбардировок, проведенное в 2010 году, которое является более полным, чем изучение распространенности (Nakashima et al., 2010; Blakely et al., 2010).

Более того, младенцы, получавшие лечение $^{226}$Ra при гемангиоме, (средняя доза 0,40 Гр), показали зависимость «доза/эффект» с ОР при 1 Гр в 1,5 для кортикальных и задних субкапсулярных помутнений (Hall et al., 1999).

(695) Для фракционированного, протрагированного облучения порог накопленной дозы в 0,35 Зв установлен по результатам исследований ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС для 1-й стадии (ранних) заднекапсулярных и кортикальных помутнений (Worgul et al., 2007). Более раннее исследование (Nadejina et al., 2002) установило «отсутствие лучевых катаракт» у ликвидаторов, но дозы и методология оценки доз не были указаны.

(696) В отношении хронического облучения небольшие заднекапсулярные помутнения были выявлены у детей, проживающих в районе Чернобыля (дозы неизвестны, но, вероятно, гораздо ниже, чем представлены выше); гораздо больше у тех, кто проживал в радиоактивно загрязненных районах, в сравнении с теми, кто жил в незагрязненной зоне (Day et al., 1995). Для интервенционных кардиологов было установлено, что частота и тяжесть заднекапсулярных помутнений увеличивалась с возрастом и количеством лет практики (5–36 лет), но не было предоставлено информации о дозах облучения (Junk et al., 2004). В исследовании 35 700 американских рентгенолаборантов, получающих высокофракционированные кумулятивные дозы от 0,005 Гр до 0,060 Гр, было установлено,

Таблица 4.4. Оценки пороговых доз[a] для ~1%-й распространенности нарушений в тканях и органах у взрослых, получивших острое, фракционированное или протрагированное, хроническое облучение

| Эффект | Орган/ткань | Время для развития эффекта | Острое -облучение (Гр) | Высокофракционированное (2 Гр за фракцию) или эквивалентное протрагированное облучение (Гр)[b] | Мощность дозы в год (хроническое) в течение многих лет (Гр/год$^{-1}$) |
|---|---|---|---|---|---|
| Временное бесплодие | Яички | 3–9 недель | ~0,1 | НП | 0,4 |
| Постоянное бесплодие | Яички | 3 недели | ~6 | <6 | 2,0 |
| Постоянное бесплодие | Яичники | <1 неделя | ~3 | 6,0 | >0,2 |
| Угнетение гематопоэза | Костный мозг | 3–7 дней | ~0,5 | ~10–14 Гр | >0,4 |
| Ксеростомия | Слюнные железы | 1 неделя | НП | <20 | НП |
| Дисфагия, стриктура | Пищевод | 3–8 месяцев | НП | 55 | НП |
| Диспепсия, изъязвление | Желудок | 2 года | НП | 50 | НП |
| Стриктура | Тонкий кишечник | 1,5 года | НП | 45 | НП |
| Стриктура | Толстая кишка | 2 года | НП | 45 | НП |
| Аноректальная дисфункция | Прямая кишка | 1 год | НП | 60 | НП |
| Гепатомегалия, асцит | Печень | 2 нед. до 3 мес. | НП | <30–32 | НП |
| Основная фаза покраснения кожи | Кожа (большая область) | 1–4 недели | <3–6 | 30 | НП |
| Ожоги кожи | Кожа (большая область) | 2–3 недели | 5–10 | 35 | НП |
| Временная потеря волос | Кожа | 2–3 недели | ~4 | НП | НП |
| Поздняя атрофия | Кожа (большая область) | >1 год | 10 | 40 | НП |
| Телеангиэктазия в 5 лет | Кожа (большая область) | >1 год | 10 | 40 | НП |
| Катаракта (нарушение зрения) | Глаз | >20 лет | ~0,5 | ~0,5 | ~0,5, деленное на годы длительности[c] |
| Острый пневмонит | Легкое | 1–3 месяца | 6–7 | 18 | НП |
| Эдема | Гортань | 4–5 месяцев | НП | 70 | НП |

Окончание табл. 4.4

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Почечная недостаточность | Почка | >1 год | 7–8 | 18 | НП |
| Фиброз/некроз | Мочевой пузырь | >6 месяцев | 15 | 55 | НП |
| Стриктура | Мочеточники | >6 месяцев | НП | 55–60 | НП |
| Перелом | Взрослая кость | >1 год | НП | 50 | НП |
| Перелом | Растущая кость | <1 год | НП | 25 | НП |
| | Мышцы | Несколько лет | НП | 55 | НП |
| Нарушение функции желез внутренней секреции | Щитовидная железа | >10 лет | НП | >18 | НП |
| Нарушение функции желез внутренней секреции | Гипофиз | >10 лет | НП | ≤10 | НП |
| Паралич | Спинной мозг | >6 месяцев | НП | 55 | НП |
| Некроз | Головной мозг | >1 год | НП | 55–60 | НП |
| Когнитивные расстройства | Головной мозг | Несколько лет | 1–2 | <20 | НП |
| Когнитивные расстройства у младенцев <18 месяцев | Головной мозг | Несколько лет | 0,1–0,2 | НП | НП |

НП – Не приводится;

[a] Большинство значений округлены до ближайшего целого числа Гр; интервалы показывают зависимость от области для кожи и различающуюся медицинскую помощь для костного мозга;

[b] Полученное в большинстве случаев из результатов фракционированного радиационного облучения, в основном с использованием 2 Гр за фракцию. При фракциях с другим значением дозы можно использовать следующую формулу, где D – суммарная доза (количество фракций, умноженное на d), d – доза за фракцию (2 Гр в случае суммарной дозы $D_1$ и новое значение d в случае суммарной дозы $D_2$), соотношение α/β можно найти в соответствующем разделе данного отчета: $D_1[1+2/(\alpha/\beta)] = D_2[1+d_2/(\alpha/\beta)]$. Протрагированное облучение с малой мощностью дозы около 1 Гр за минуту является примерно изоэффективным к дозам, получаемым за 2 Гр фракции при высокой мощности доз для некоторых тканей, но это равенство зависит от восстановительного полупериода определенной ткани. Более детальное описание можно найти в Joiner and Bentzen, 2009; Bentzen and Joiner, 2009; Van der Kogel, 2009;

[c] Значения, указанные для хрусталика, подразумевают одинаковую частоту заболеваемости независимо от природы облучения (острое или хроническое) с периодом наблюдения более 20 лет. Подчеркивается, что данные значения являются крайне неясными.

Таблица 4.5. Оценка пороговых доз для смертности[a] взрослого населения, получившего острое, фракционированное или протрагированное, и хроническое облучение

| Эффект | Орган/ткань | Время для развития эффекта | Поглощенная доза[b], получаемая ~ в 1% случаев | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Смертность: | | | Острое облучение (Гр) | Высокофракционированное (2 Гр за фракцию) или эквивалентное протрагированное облучение (Гр)[c] | Мощность дозы, получаемой ежегодно при хроническом облучении в течение ряда лет (Гр/год$^{-1}$) |
| *Синдром костного мозга* | | | | | |
| Без медицинского лечения | Костный мозг | 30–60 дней | ~1 | 10 | НП |
| С хорошим медицинским лечением | Костный мозг | 30–60 дней | 2–3 | >10 | НП |
| *Желудочно-кишечный синдром* | | | | | |
| Без медицинского лечения | Тонкая кишка | 6–9 дней | ~6 | НП | НП |
| Со стандартным медицинским лечением | Тонкая кишка | 6–9 дней | >6 | 40 | НП |
| Пневмонит – средняя доза облучения легкого | Легкое | 1–7 месяцев | 7–8 | 15 | НП |
| Сердечно-сосудистое заболевание – облучение всего тела | Сердце | >10–15 лет | ~0,5 | ~0,5 | ~0,5[d] деленное на количество лет |
| Цереброваскулярное заболевание | Сонная артерия | >10 лет | ~0,5 | ~0,5 | ~0,5 деленное на количество лет |

НП – не приводится.

[a] Некоторые заболевания не являются фатальными, как указано в таблице, при хорошем медицинском лечении и с успешным применением разнообразных модификаторов биологических реакций (см. Раздел 3). В случае сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, в соответствии с имеющимися на данный момент данными, указанные значения также применимы к заболеваемости;

[b] Большинство значений округлены до ближайшего целого числа Гр; интервалы показывают зависимость от области для кожи и различающуюся медицинскую помощь для костного мозга;

[c] Полученное в большинстве случаев по результатам фракционированного радиоактивного облучения, в основном с использованием 2 Гр за фракцию. При фракциях с другой дозой можно использовать следующую формулу, где $D$ – суммарная доза (количество фракций, умноженное на $d$), $d$ – доза за фракцию (2 Гр в случае суммарной дозы $D_1$, и новое значение $d$ в случае суммарной дозы $D_2$), соотношение α/β можно найти в соответствующем разделе данного отчета: $D_1[1+2/(\alpha/\beta)] = D_2[1+d_2/(\alpha/\beta)]$. Протрагированное облучение с малой мощностью дозы около 1 Гр за минуту примерно является изоэффективным к дозам, получаемым за 2 Гр фракции при высокой мощности доз для некоторых тканей, но это равенство зависит от восстановительного полупериода определенной ткани. Более детальное описание можно найти в Joiner and Bentzen, 2009; Bentzen and Joiner, 2009; Van der Kogel, 2009;

[d] Значения, указанные для системы кровообращения, подразумевают одинаковую частоту заболеваемости независимо от природы облучения (острое или хроническое) с периодом наблюдения >15 лет. Подчеркивается, что данные значения являются крайне неясными.

что заболеваемость катарактой была незначительно выше в группе с дозой в 0,060 Гр, чем в группе с дозой в 0,005 Гр, а также, что 3 или более диагностических рентгенологических исследований лица/шеи показало значительное увеличение выявленных впоследствии катаракт (Chodick et al., 2008). У американских астронавтов было выявлено избыточное число малых помутнений после скорее всего низких, но неизвестных доз, и неясно, какая доля дозы сформирована воздействием тяжелых ионов в космосе, а какая – многочисленными рентгеновскими исследованиями, которым подвергались астронавты (Cucinotta et al., 2001; Chylack et al., 2009). Избыток ранних и прогрессирующих помутнений был обнаружен у молодых (<20 лет) жителей зданий, загрязненных $^{60}$Co в Тайване, подвергшихся воздействию малых доз радиации в течение нескольких лет с широким спектром индивидуальных доз со средней кумулятивной дозой ~0,20 Зв (медиана ~0,054 Зв) за ~7 лет (Chen et al., 2001; Hsieh et al., 2010).

(697) В целом коллективные результаты как ранних помутнений хрусталика, так и катаракт представляют собой весомый аргумент в пользу снижения рекомендованной пороговой дозы острого облучения до номинального значения в 0,50 Зв с целью защиты от радиации. Вызывают предостережения прогрессирующая природа оцененных помутнений в катаракты и вероятная повышенная чувствительность хрусталика у детей в сравнении с взрослыми; и то, и другое требуют дальнейшего изучения.

(698) Для фракционированного и протрагированного облучения современные эпидемиологические данные указывают, что порог не больше, чем для острого облучения, хотя данные на животных предполагают, что более высокие значения доз являются правдоподобными. Для хронического облучения в течение от нескольких до большого количества лет большее количество данных относится к помутнениям, а не к выраженным катарактам. Неопределенности по поводу развития помутнения в катаракту, а также проблема возраста при облучении, описанная выше, делают сложным какие-либо суждения о пороговых дозах при хроническом облучении.

(699) В дополнение предполагается, что существует генетический компонент радиационной чувствительности катарактогенеза, который может приводить к развитию большего числа катаракт у некоторой доли облученных лиц. С другой стороны, химические агенты, которые блокируют пролиферацию клеток хрусталика, могут уменьшить образование катаракты, хотя пока не установлены такие паллиативные средства. И последнее: хотя нижний 95%-й ДИ в некоторых подсчетах пороговых доз включает нулевую дозу, не существует прямых доказательств, что одна поврежденная клетка-предшественник эпителия хрусталика может привести к катаракте, и, следовательно, радиационно-индуцированная катаракта все еще считается реакцией ткани (детерминированным эффектом) с порогом дозы, хотя и маленьким.

## 4.8. Респираторная система

(700) Значения пороговых доз для пневмонита получены из исследований радиотерапевтического облучения целого легкого, а значения в 6,5 Гр для острых облучений и 18 Гр для высоко фракционированных облучений очень близки предыдущим рекомендациям (за исключением небольшого сокращения значения пороговых доз при фракционированном облучении с 20 Гр до <18 Гр) (Раздел 2.7).

(701) Существуют клинические данные, что стероиды могут облегчить симптомы пневмонита, но остается неясным, могут ли они защитить от позднего лучевого фиброза. В рандомизированных клинических исследованиях пациентов с раком молочной железы и раком легкого пентоксифиллин, принимаемый в течение всего периода лучевой терапии, значительно сократил как ранние (3 месяца), так и поздние (6 месяцев) повреждения легких. Ретроспективный клинический анализ пациентов с раком легкого, которые получили ингибиторы ACE во время лучевой терапии (в основном при гипертензии), установил, что данные вещества существенно не уменьшали риск лучевого пневмонита.

## 4.9. Мочевыводящие пути

(702) В мочевыделительной системе почки являются наиболее радиочувствительным органом, мочевой пузырь – более устойчив, а мочеточники представлены самой радиорезистентной тканью (Раздел 2.8). Пороговая доза для развития почечной недостаточности составляет примерно 7 Гр при остром облучении и 18 Гр для облучения, полученного в виде множественных фракций по 2 Гр. Хотя экстраполяция эффектов множественных фракций на эффекты однократной дозы с применением линейно-квадратичной модели является весьма проблематичной, при первичной аппроксимации эти значения сравнимы со значением параметра чувствительности к фракционированию $\alpha/\beta$=2,5 Гр, полученным из исследований данной системы у животных.

(703) Для отдаленных последствий в мочевом пузыре порог суммарной фракционированной (фракции в 2 Гр) дозы равен ≤50 Гр. Если значение соотношения $\alpha/\beta$ равно 4 Гр, как было подсчитано в некоторых исследованиях данной системы у животных, то эта пороговая фракционированная доза будет экстраполирована на однократную дозу ~15 Гр. Для мочеточников также предлагается суммарная пороговая фракционированная доза в ≤50 Гр.

(704) Наиболее эффективными агентами на настоящий момент в уменьшении нефропатии при ВМТ являются ингибиторы ACE и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Исследования на животных показали значения ФИД 1,2–1,5 при профилактическом приеме с начала облучения. Первичные результаты у 55 больных, получавших облучение всего тела перед ВМТ, показали тенденцию (не значимую) к повышению уровня выживаемости и улучшению почечной функции в группе, принимавшей каптоприл. Противовоспалительные агенты принесли сомнительную пользу как для системы человека, так и для системы животного, дозировка лекарства является важным фактором.

## 4.10. Костно-мышечная система

(705) Радиационное облучение может вызвать три разных типа нераковых патологий костей, а именно: 1) остеорадионекроз; 2) спонтанный перелом или перелом от незначительной травмы; 3) нарушение роста костей. Пороговая доза для некроза головки бедра и переломов ребер примерно равняется 50 Гр, получаемой фракциями по 2 Гр. Значение однократной острой дозы облучения неизвестно. В отличие от взрослой кости, растущая кость является одной из наиболее чувствительных к радиации тканью, а доза в 25 Гр считается критической пороговой дозой. Для скелетных мышц была рассчитана предельно толерантная доза около 55 Гр (фракциями по 2 Гр) (Раздел 2.9).

(706) Было показано, что гипербарическая оксигенотерапия оказывает положительный эффект в некотором количестве ситуаций с отдаленными последствиями облучения, включая лучевое поражение костно-мышечной системы. Данный вид терапии в настоящий момент остается единственным, который может повлиять на подобные клинические реакции. Другие агенты в настоящее время проходят доклинические испытания.

## 4.11. Эндокринная система

(707) Облучение головного мозга может вызвать прямые лучевые эффекты со стороны щитовидной железы и гипофиза, а также оказывать небольшое влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечную и на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось (Раздел 2.10). Всю информацию получают из опыта лучевой терапии с использованием фракционированных доз, в основном 2 Гр за фракцию. Гипоталамус более чувствителен к радиации, чем гипофиз. У детей лучевые эффекты включают дефицит гормона роста, преждевременное половое созревание (после малых доз) или задержку полового созревания (после больших доз), гипопитуитаризм и гиперпаратиреоз. У взрослых к лучевым поражениям относятся: гиперпролактинемия, гипогонадизм, ожирение, гипотиреоз, гипертиреоз и дефицит АКТГ.

(708) Существует несколько стратегий уменьшения лучевых поражений эндокринной системы. Сюда относятся заместительная терапия соматотропина (ГР) у детей с радиационно-индуцированным дефицитом гормона роста, гормонов щитовидной железы в случае их нехватки и повторяющееся болюсное введение GnRH в случае сокращения секреции гонадотропина в результате повреждения гипофиза. Однако данных по эффективности таких процедур недостаточно для оценки фактора изменения дозы.

## 4.12. Нервная система

(709) Пороговая доза для клинически значимого повреждения спинного мозга (миелита) составляет около 50 Гр, полученных фракциями по 2 Гр. Повреждение значительно зависит от дозы за фракцию, а пороговая доза значительно

выше, когда облучаются маленькие объемы спинного мозга (<1 см спинного мозга). Пороговая доза для однократного острого облучения у человека неизвестна. Считалось, что мозг взрослого человека более резистентен к некрозу, но неявные эффекты были обнаружены при гораздо более низких дозах в 10 Гр и эффекты объема были четко заметны. Облучение малыми дозами (1–2 Гр) развивающегося детского мозга может вызвать долговременные когнитивные и поведенческие дефекты; младенцы – еще более чувствительны. Были обнаружены когнитивные нарушения во взрослом возрасте после облучения дозами >0,1 Гр в возрасте до 18 месяцев (Раздел 2.11).

(710) Не существует общепризнанных паллиативных средств, использующихся в лечении лучевых поражений спинного мозга у людей. Доклинические исследования противовоспалительных средств, ингибиторов ACE и антагонистов рецепторов ангиотензина II, некоторых факторов роста и PUFAs оказались наиболее перспективными. Клинические испытания с использованием Бевацизумаба, моноклонального антитела против VEGF после облучения мозга, показали значительное уменьшение отека мозга, хотя и у небольшого числа пациентов. Также существуют единичные случаи наблюдений о пользе стероидов и антикоагулянтной терапии после облучения головного мозга.

## 4.13. Заключение

(711) В данном отчете МКРЗ сделаны некоторые изменения пороговых доз для реакций тканей (см. табл. 4.4, 4.5) в сравнении с теми, которые были установлены в Рекомендациях 103 (ICRP, 2007). Во-первых, согласно разнообразным недавним эпидемиологическим исследованиям, пороговой дозой для радиационно-индуцированных катаракт в настоящее время считается доза около 0,5 Гр как для острого, так и для фракционированного облучения. Во-вторых, заболевания системы кровообращения стали рассматриваться как одно из важных отдаленных последствий радиационного облучения как в отношении смертности, так и заболеваемости. Была предложена примерная пороговая доза в 0,5 Гр для острого, фракционированного/протрагированного облучения, так как это может привести к заболеваниям системы кровообращения у некоторого процента облученных лиц, хотя оценка риска при данном уровне дозы не особенно ясна.

(712) В-третьих, значения пороговой дозы для хронического облучения зависят от продолжительности облучения и от периода наблюдения. Разница между этими временными параметрами в различных исследованиях делает оценки еще более неясными. Значения, указанные как для хрусталика, так и для системы кровообращения, предполагают одинаковую заболеваемость, независимо от природы (острое или хроническое) облучения за время работы, с периодом наблюдения после облучения в 10 лет. Будущие исследования смогут детально изучить этот вопрос. Для населения значение годовой пороговой дозы будет уменьшено пропорционально относительной продолжительности жизни минус латентный период (20 лет – латентный период для хрусталика, 10 лет – для

системы кровообращения) против продолжительности трудовой деятельности. Подчеркнем, что данные значения обладают значительной степенью неточности.

(713) В-четвертых, стало известно гораздо больше о влиянии модификаторов биологических реакций, которые ослабляют реакции ткани, в результате чего меняется значение пороговой дозы. Модификация зависит от агента, ткани и графика; она, вероятно, будет иметь все возрастающее значение одновременно с развитием научного и медицинского знания.

(714) В качестве общего заключения МКРЗ считает, основываясь на существующих данных, что острые дозы до около 0,10 Гр не вызывают функционального нарушения в тканях. Это касается и хрусталика глаза в отношении риска катаракты, но с предупреждением, что возможность применения модели пороговой дозы для этой ткани остается неясной. Таким образом, в большинстве случаев основным вопросом, рассматриваемым в рекомендациях МКРЗ относительно ситуаций облучения персонала и населения радиоактивно загрязненных районов, остается риск возникновения стохастических эффектов в виде радиационно-индуцированного рака и генетических нарушений. При больших дозах риск тканевых реакций (детерминированные эффекты) становится чрезвычайно важным, в особенности при радиационных инцидентах и авариях, а также медицинском облучении.

## 4.14. Литература

AGIR, 2010. Circulatory Disease Risk. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Doc. HPA (Health Protection Agency), RCE-16. Chilton.

Ainsbury, E.A., Bouffler, S.D., Dorr, W., et al., 2009. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. Radiat. Res. 172, 1–9.

Albert, R.E., Omran, A.R., Brauer, E.W., et al., 1968. Follow-up study of patients treated by x-ray epilation for Tinea capitis. II. Results of clinical and laboratory examinations. Arch. Environ. Health 17, 919–934.

Bentzen, S.M., Joiner, M.C., 2009. The linear-quadratic approach in clinical practice. In: Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold, London, pp. 120–134.

Blakely, E.A., Chang, P.Y., 2004. Late effects from hadron therapy. Radiother. Oncol. 73 (Suppl. 2), S134–S140.

Blakely, E.A., Kleiman, N.J., Neriishi, K., et al., 2010. Meeting report. Radiation cataractogenesis: epidemiology and biology. Radiat. Res. 173, 709–717.

Chen, W.L., Hwang, J.S., Hu, T.H., et al., 2001. Lenticular opacities in populations exposed to chronic low-dose-rate gamma radiation from radiocontaminated buildings in Taiwan. Radiat. Res. 156, 71–77.

Chodick, G., Bekiroglu, N., Hauptmann, M., et al., 2008. Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. Am. J. Epidemiol. 168, 620–631.

Choshi, K., Takaku, I., Mishima, H., et al., 1983. Ophthalmologic changes related to radiation-exposure and age in Adult Health Study sample, Hiroshima and Nagasaki. Radiat. Res. 96, 560–579.

Chylack Jr., L.T., Peterson, L.E., Feiveson, A.H., et al., 2009. NASA study of cataract in astronauts (NASCA). Report 1: Cross-sectional study of the relationship of exposure to space radiation and risk of lens opacity. Radiat. Res. 172, 10–20.

Cogan, D.G., Dreisler, K.K., 1953. Minimal amount of X-ray exposure causing lens opacities in the human eye. AMA Arch. Ophthalmol. 50, 30–34.
Cogan, D.G., Martin, S.F., Kimura, S.J., et al., 1950. Ophthalmologic survey of atomic bomb survivors in Japan, 1949. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 48, 62–87.
Cucinotta, F.A., Manuel, F.K., Jones, J., et al., 2001. Space radiation and cataracts in astronauts. Radiat. Res. 156, 460–466.
Day, R., Gorin, M.B., Eller, A.W., 1995. Prevalence of lens changes in Ukrainian children residing around Chernobyl. Health Phys. 68, 632–642.
Deasy, J.O., Moiseenko, V., Marks, L.B., et al., 2010. Radiotherapy dose–volume effects on salivary gland function. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S58–S63.
Hall, P., Granath, F., Lundell, M., et al., 1999. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. Radiat. Res. 152, 190–195.
Hsieh, A.W., Lin, I.F., Chang, W.P., et al., 2010. Lens opacities in young individuals long after exposure to protracted low dose-rate-radiation in 60Co contaminated buildings in Taiwan. Radiat. Res. 174, 197–204.
IAEA, 2008. Relative Biological Effectiveness in Ion Beam Therapy. Technical Reports Series Number 461. International Atomic Energy Agency, Vienna.
ICRP, 1984. Non-stochastic effects of irradiation. ICRP Publication 41. Ann. ICRP 14(3).
ICRP, 1990. RBE for deterministic effects. ICRP Publication 58. Ann. ICRP 20(4).
ICRP, 1991. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21(1–3).
ICRP, 2000. Radiopathology of skin and eye and radiation risk. ICRP Publication 85. Ann. ICRP 30(2).
ICRP, 2003. Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor ($_{WR}$). ICRP Publication 92. Ann. ICRP 33(4).
ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37(2–4).
Joiner, M.C., Bentzen, S. M., 2009. Fractionation: the linear-quadratic approach. In: Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), Basic Clinical Radiobiology. Hodder Arnold, London, pp. 102–119.
Junk, A.K., Haskal, Z., Worgul, B.V., 2004. Cataract in interventional radiology – an occupational hazard? Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45, 388 (Suppl.), S200.
Kavanagh, B.D., Pan, C.C., Dawson, L.A., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the stomach and small bowel. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S101–S107.
Kleiman, N.J., Duran, G., Cabrera, M., et al., 2009. Occupational risk of radiation cataract in interventional cardiology. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 49, S511.
Little, M.P., Tawn, E.J., Tzoulaki, I., et al., 2008. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. Radiat. Res. 169, 99–109.
Little, M.P., Tawn, E.J., Tzoulaki, I., et al., 2010. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. Radiat. Environ. Biophys. 49, 139–153.
MacVittie, T.J., Monroy, R., Vigneulle, R.M., et al., 1991. The relative biological effectiveness of mixed fission-neutron-gamma radiation on the hematopoietic syndrome in the canine: effect of therapy on survival. Radiat. Res. 128, S29–S36.
Marks, L.B., Yorke, E.D., Jackson, A., et al., 2010. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76 (Suppl.), S10–S19.
Meistrich, M.L., Shetty, G., 2008. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. Reproduction 136, 691–701.
Merriam Jr., G.R., Focht, E.F., 1957. A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med. 77, 759–785.

Michalski, J.M., Gay, H., Jackson, A., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in radiation-induced rectal injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S123–S129.
Nadejina, N.J., Galstian, I.A., Savitsky, A.A., et al., 2002. Chronic Irradiation: Tolerance and Failure in Complex Biological Systems. Br. J. Radiol. Suppl. 26, Fliedner, T., Feinendegan, L.E., Hopewell, J.W. (Eds.), 50–54.
Nakashima, E., Neriishi, K., Minamoto, A., 2006. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000–2002: a threshold analysis. Health Phys. 90, 154–160.
NCRP, 1990. The Relative Biological Effectiveness of Radiations of Different Quality. Publication 104. Report 104. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, MD.
Neriishi, K., Nakashima, E., Minamoto, A., et al., 2007. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. Radiat. Res. 168, 404–408.
Otake, M., Neriishi, K., Schull, W.J., 1996. Cataract in atomic bomb survivors based on a threshold model and the occurrence of severe epilation. Radiat. Res. 146, 339–348.
Pan, C.C., Kavanagh, B.D., Dawson, L.A., et al., 2010. Radiation associated liver injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S94–S100.
Qvist, C.F., Zachau-Christiansen, B., 1959. Radiation cataract following fractioned radium therapy in childhood. Acta Radiol. 51, 207–216.
Rancati, T., Schwarz, M., Allen, A.M., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the larynx and pharynx. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S64–S69.
Schultz-Hector, S., Trott, K. R., 2007. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 67, 10–18.
Shang, B., Fu, E., 2007. Investigation on incidence of lens opacity in radiation workers. Chin. J. Indust. Med. 20, 48–49.
Shimizu, Y., Kodama, K., Nishi, N., et al., 2010. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. BMJ 340, b5349.
Shore, R.E., Neriishi, K., Nakashima, E., 2010. Epidemiological studies of cataract risk at low to moderate radiation doses: (not) seeing is believing. Radiat. Res. 174, 889–894.
UNSCEAR, 1988. Annex G: Early Effects in Man of High Doses of Radiation. Table 19. Report to the General Assembly. United Nations, New York, pp. 608–647.
UNSCEAR, 2006. Vol. I. Effects of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. United Nations, New York.
Van der Kogel, A.J., 2009. The dose-rate effect. In: Joiner, M., Van der Kogel, A. (Eds.), Basic Clinical Radiogiology. Hodder Arnold, London, pp. 158–168.
Werner-Wasik, M., Yorke, E., Deasy, J., et al., 2010. Radiation dose–volume effects in the esophagus. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76, S86–S93.
Wilde, G., Sjostrand, J., 1997. A clinical study of radiation cataract formation in adult life following gamma irradiation of the lens in early childhood. Br. J. Ophthalmol. 81, 261–266.
Worgul, B.V., Kundiyev, Y.I., Sergiyenko, N.M., et al., 2007. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. Radiat. Res. 167, 233–243.

## Приложение А. Обзор исследований «Облучение и помутнения или катаракты»

(А 1) Данный обзор был составлен Dr. Roy E. Shore, Япония, и относится, прежде всего, к излучениям с низкой ЛПЭ. Статьи расположены в хронологическом порядке, за исключением серии исследований по пострадавшим от атомных бомбардировок в Японии, которые изложены вместе в хронологическом порядке в конце.

| **Автор и дата** | **Cogan & Dreisler, 1953** |
|---|---|
| Источник | Cogan D.G., Dreisler K.K. Minimal amount of x-ray exposure causing lens opacities in the human eye. AMA Arch Ophthalmol. 1953; 50, 30–34 |
| Тип исследования | Истории болезни из медицинских карт больных |
| Количество лиц | 40 человек, имеющих в анамнезе рентгеновское облучение в области глаз |
| Возраст на момент облучения | От 15 до 70 лет |
| Половая идентичность | 70% женщин |
| Доля обследованных членов когорты | НП |
| Доза | 23–2400 рад (подсчеты основаны на фантомных реконструкциях) |
| Тип излучения | 100–200 кВ рентгеновское излучение (кроме 1 случая в 1200 кВ) |
| Мощность дозы | От однократного облучения до 5 месяцев фракционированного |
| Метод исследования | Офтальмоскопия или щелевая лампа |
| Регистрируемый эффект (подгруппы?) | «Изменения хрусталика... характерные для облучения» |
| Возраст на момент наблюдения | 17–71 лет (53% до 30 лет) |
| Период наблюдения | 1,3–14 лет (в среднем – 7,3 года для общего числа и 8,0 лет для тех, у кого нет катаракт) |
| Оценка мешающих факторов | Не проводилась |
| Описание результатов | Отмечено 5 лучевых катаракт. Ни одной у 33 лиц, получивших облучение в дозе <500 рад |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | – |
| Распространенность при 1 Гр (95% ДИ) | – |
| Комментарии | Небольшая серия случаев облучения с коротким периодом наблюдения после облучения |

| **Автор и дата** | **Merriam & Focht, 1957** |
|---|---|
| Источник | Merriam G.R., Focht E.F., 1957. A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. Am. J. Roentgenol, Rad. Ther. Nucl. Med. 77, 759–784<br>(Also: Merriam G.R., Szechter A., Focht E., 1972. The effects of ionizing radiations on the eye. Front. Radiat. Ther. Oncol. 6, 346–385) |
| Тип исследования | Исследование серии случаев по медицинским картам больных |
| Количество лиц | Исследованы медицинские карты 100 пациентов с лучевыми помутнениями/катарактами + найдены 73 с облучением головы (рентгеновское излучение или радий) и без помутнений хрусталика |
| Возраст на момент облучения | 1 месяц – 84 года |
| Половая идентичность | 49% женщин |
| Доля обследованных членов когорты | НП |
| Доза | Основано на ретроспективной реконструкции дозы фантома, в пределах от 25 рад до 6900 рад; в группе с катарактой: 0% <200 рад, 4% 200–350 рад, 26% 400–1000 рад, 19% 1000–2000 рад, 11% 2000–4000 рад, 11% >4000 рад, 29% доза неизвестна (но все около >1500 рад)<br>В группе без катаракт: 33 (45%) <200 рад, 11 (15%) 200–399 рад, 27 (37%) 400–999 рад, 2 (3%) >1000 рад |
| Тип излучения | 100–140 кВ или 200–250 кВ рентгеновское излучение или радиевые пластинки/капсулы |
| Мощность дозы | 37 однократное рентгеновское воздействие или радиевая пластина, 87 – со множественными сеансами лучевой терапии от 3 недель до 3 месяцев, 49 >3 месяцев |
| Метод исследования | Офтальмоскоп или щелевая лампа (пропорции неизвестны) |
| Регистрируемый эффект (подгруппы?) | «Любое клинически распознаваемое помутнение, имеющее характерный для лучевых катаракт внешний вид, независимо от наличия или отсутствия нарушения зрения; классифицировали их как «стабильная» или «прогрессирующая» катаракта |
| Возраст на момент наблюдения | От 2 до > 85 лет |
| Период наблюдения | Диагнозы катаракты, в среднем – 4,8 лет после первой лучевой терапии. Не имеющие катаракты с дозой на хрусталик <200 рад, последнее обследование глаз, в среднем – 9,3 лет после лучевой терапии |
| Оценка мешающих факторов | Изучали «эффект возраста на момент облучения»; неофициально рассматривали отягчающие факторы (кровотечение, глаукома, увеит) |
| Описание результатов | Во всех случаях катаракт расчетная доза ≥200 рад. Для катаракт, возникших после дробного облучения в течение >3 месяцев, минимальная доза была >500 рад. Отмечено обратное соотношение между дозой на хрусталик, временем развития катаракты; большую чувствительность проявили более молодые на момент облучения пациенты (выводы основаны на предварительных табличных данных и не было проведено статистического анализа) |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | Указано 200 рад для любого помутнения; около 500 рад для «прогрессирующих» катаракт |
| Распространенность на 1 Гр (95% ДИ)<br>(95% ДИ) | 0 |

Окончание

| **Автор и дата** | **Merriam & Focht, 1957** |
|---|---|
| Комментарии | Основано на клинической серии случаев, но не на определенной когорте. Количество людей, получивших облучение хрусталика в дозе ниже 200 рад, было совершенно недостаточно (только 33), а период наблюдения после облучения был очень коротким (в среднем 9,3 года).<br>Хотя данное исследование стало основой стандартов облучения на многие десятилетия, по современным эпидемиологическим стандартам это исследование должно рассматриваться как «не отвечающее требованиям» |

| **Автор и дата** | **Qvist and Zachau-Christiansen, 1959** |
|---|---|
| Источник | Qvist C.F., Zachau-Christiansen B., 1959. Radiation cataract following fractioned radium therapy in childhood. Acta. Radiol. 51, 207–216 |
| Тип исследования | Выборка из когорты лиц, получавших радиевую терапию при лечении гемангиомы |
| Количество лиц | 855 пациентов, получавших облучение; выбраны 112, кто, как считалось, получил облучение хрусталика дозой >100 рад. Из них исследовано 56. |
| Возраст на момент облучения | Младенчество |
| Половая идентичность | Не известно |
| Доля обследованных членов когорты | 51% |
| Доза | Рассчитанные дозы на хрусталик |
| Тип излучения | Гамма от радиевых аппликаторов |
| Мощность дозы | От 1 до 15 процедур (в течение ≥10 месяцев) |
| Метод исследования | Офтальмологическое исследование (метод не уточнен) |
| Регистрируемый эффект | Катаракта |
| Возраст на момент наблюдения | Не указано (>20 до >40 лет) |
| Период наблюдения | Не указано (>20 до >40 лет) |
| Оценка мешающих факторов | Не отмечено |
| Описание результатов | «4 случая лучевых катаракт, все с дозами ≥690 рад. Однако, кроме этого, было обнаружено одно помутнение при дозе 10–35 рад, которое не расценили как «лучевую катаракту», 1 «сенильная катаракта» в возрасте 40 лет при дозе в 640 рад и 1 «врожденная катаракта» при дозе в 25 рад |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | 690 рад |
| Распространенность при 1 Гр (95% ДИ) | 0 (см. примечание выше о катарактах при малых дозах) |
| Комментарии | Небольшое исследование с неуточненными методами офтальмологического осмотра, ориентированное на тех, кто получил дозу >100 рад |

| Автор и дата | Albert et al., 1968 |
|---|---|
| Источник | Albert R., Omran A., Brauer E., et al., 1968. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for *Tinea capitis*. II. Results of clinical and laboratory examinations. Arch. Environ. Health 17, 919–934 |
| Тип исследования | Скрининг облученной субкогорты |
| Количество лиц | 234 облученных, 232 необлученных |
| Возраст на момент облучения | 1–14 лет, в среднем 7,7 лет |
| Половая идентичность | 10% женщин |
| Доля обследованных членов когорты | ~50% |
| Доза | Доза на глаз ~0,50 Гр |
| Тип излучения | Рентгеновское излучение |
| Мощность дозы | 5 неравных фракций с интервалом в несколько минут |
| Метод исследования | Исследование щелевой лампой. Исследователь не имел информации о радиационном статусе. |
| Регистрируемый эффект | Аномальная люминесценция и ранние задние субкапсулярные помутнения |
| Возраст на момент наблюдения | В среднем 17 лет (68% в возрасте 10–19, 32% $\geq$ 20 лет) |
| Период наблюдения | ~10 лет |
| Оценка мешающих факторов | Пол, раса (37% – афроамериканцы, 63% – белые), возраст |
| Описание результатов | Облученные в сравнении с необлученными: нет разницы между аномальной люминесценцией и ранними задними субкапсулярными помутнениями. Ранние задние субкапсулярные помутнения: 13 облученных и 2 контрольных случая (стандартизированный по возрасту ОШ 5,9, 95% ДИ: 1,4–24); ранние задние субкапсулярные помутнения были «очень слабыми» |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | – |
| Распространенность при 1 Гр (95% ДИ) | – |
| Комментарии | Небольшое исследование помутнений в молодом возрасте после воздействия рентгеновского излучения в дозе ~0,5 Гр на глаз |

| **Автор и дата** | **Day et al., 1995** |
|---|---|
| Источник | Day R., Gorin M.B., Eller A.W., 1995. Prevalence of lens changes in Ukrainian children residing around Chernobyl. Health Phys. 68, 632–642 |
| Тип исследования | Межгрупповое исследование распространенности |
| Количество поддающихся оценке лиц | 991 из 2 городов/областей с высоким уровнем загрязнения; 791 из города практически без радиоактивного загрязнения |
| Возраст на момент облучения | В возрасте от 0 до 12 лет |
| Половая идентичность | 53% женщин в обеих группах |
| Доля обследованных членов когорты | 35–40%, но участие в обследовании не по собственному выбору, а по другим причинам |
| Доза | Область загрязнения $^{137}$Cs: 55–148×10$^{10}$ Бк/км$^2$. Оценочные показатели кумулятивной дозы в 1986-1989 гг. варьируют от 29 до 35 мЗв (или 86 мЗв по цитогенетическим методам) |
| Тип излучения | См. выше |
| Мощность дозы | См. выше |
| Метод исследования | Щелевая лампа; система классификации помутнений хрусталика III (LOCS III) + «очаговые дефекты хрусталика» (например, вакуоли, хлопья, точки) |
| Регистрируемый эффект | LOCS III ≥2 |
| Возраст на момент наблюдения | 49% в возрасте 5–11 лет; 51% в возрасте 12–17 лет |
| Период наблюдения | 5,7 лет |
| Оценка мешающих факторов | Диабет, лучевая терапия, ежедневный прием лекарств |
| Описание результатов | Нет различий по кортикальным помутнениям ≥2 [облученные 15 (1,5%), необлученные 10 (1,3%)]; задние субкапсулярные помутнения ≥2 [облученные 5 (0,5%), необлученные 0, p = 0,05; всего заднее субкапсулярное помутнение (≥1) [облученные 28 (2,8%), необлученные 8 (1,0%), p=0,005] |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | – |
| Распространенность при 1 Гр (95% ДИ) | – |
| Комментарии | Офтальмологи знали о радиационном статусе исследуемых. Однако они провели оценку соответствия стандартам, подгонки и достоверности, 2 исследователя изучали «положительные» хрусталики, плюс фотографии «положительных» хрусталиков, сделанные щелевой лампой |

| Автор и дата | Wilde & Sjostrand, 1997 |
|---|---|
| Источник | Wilde G., Sjostrand J., 1997. A clinical study of radiation cataract formation in adult life following γ irradiation of the lens in early childhood. Br. J. Ophthalmol. 81, 261–266 |
| Тип исследования | Распространенность помутнений в небольшой когорте, получавшей $^{226}Ra$ при лечении гемангиомы глазного века |
| Количество лиц | 20 |
| Возраст на момент облучения | 2–13 месяцев |
| Половая идентичность | Неизвестно |
| Доля обследованных членов когорты | 100% |
| Доза | 1–11 Гр на сторону, получавшую лечение;<br>0,02–0,12 Гр на неполучавшую |
| Тип излучения | Гамма |
| Мощность дозы | Полученная за период времени от 1,5 до 3 часов |
| Метод исследования | Биомикроскопия щелевой лампой и ретроиллюминационная фотография |
| Регистрируемый эффект | «Лучевая катаракта» |
| Возраст на момент наблюдения | 31–46 лет |
| Период наблюдения | 30–46 лет |
| Оценка мешающих факторов | Не отмечено |
| Описание результатов | Нет официальной статистики. Все получавшие лечение глаза имели помутнения; обнаружено, что помутнение увеличивается с дозой на хрусталик. 13 из 20 контралатеральных хрусталиков имели незначительные помутнения |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | – |
| Распространенность при 1 Гр (95% ДИ) | – |
| Комментарии | Тщательно проведено, но малочисленное исследование дает мало количественной информации. |

| **Автор и дата** | **Hall et al., 1999** |
|---|---|
| Источник | Hall P., Granath F., Lundell M., Olsson K., Holm L.-E., 1999. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. Radiat. Res. 152, 190–195 |
| Тип исследования | Когортное исследование, скрининг распространенности |
| Количество лиц | 484 облученных, 89 необлученных |
| Возраст на момент облучения | В среднем 5 месяцев; в пределах от 0 до 16 месяцев |
| Половая идентичность | Облученных 72% женщин, необлученных 74% |
| Доля обследованных членов когорты | 80% |
| Доза | В среднем 0,4 Гр; в пределах от 0 до 8,4 Гр |
| Тип излучения | 88% от $^{226}$Ra, остальные от контактного рентгеновского излучения (≤60 пиковое напряжение в кВ) |
| Мощность дозы | В среднем 2,1 процедуры; диапазон от 1 до 14; мощность дозы $^{226}$Ra на хрусталики: в среднем 0,13 Гр/ч, срединное значение 0,05 Гр/ч, максимальное 3,0 Гр/ч. |
| Метод исследования | Система LOCS; показатель ≥1 считался положительным |
| Регистрируемый эффект | Кортикальные и задние субкапсулярные помутнения |
| Возраст на момент наблюдения | 46 лет (в пределах от 36 до 54) |
| Период наблюдения | 46 лет |
| Оценка мешающих факторов | Диабет; лечение стероидами; отягощенная наследственность по катаракте; другие расстройства зрения; другая лучевая терапия |
| Описание результатов | Распространенность кортикальных + задних субкапсулярных катаракт по дозе (мГр): 0 = 9/178 (5%), 1–499 = 89/747 (12%), 500–999 = 20/115 (18%), ≥1000 = 20/89 (22%) |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | – |
| Распространенность при 1 Гр (95% ДИ) | Кортикальные: 1,50 (95% ДИ: 1,15–1,95); задние субкапсулярные катаракты: 1,49 (95% ДИ: 1,07–2,08) |
| Комментарии | Ядерные катаракты не были связаны с дозой облучения. Анализ зависимости «доза-ответ» проводился только в группе облученных, так как необлученная группа была недостаточно сопоставимой |

| **Автор и дата** | **Nadejina et al., 2002** |
|---|---|
| Источник | Nadejina N.J., Galstian I.A., Savitsky A.A., et al., 2002. Chronic irradiation: tolerance and failure in complex biological systems. Brit. J. Radiol. Suppl. 26, Fliedner T., Feinendegan L.E., Hopewell J.W. (Eds.), 50–54 |
| Тип исследования | Группы из 13 человек с острым лучевым синдромом (ОЛС) и 30 ликвидаторов последствий аварий |
| Количество лиц | 11 человек с ОЛС и 30 ликвидаторов |
| Возраст на момент облучения | В среднем ~ 35 лет для лиц с ОЛС, ~37 лет для ликвидаторов |
| Половая идентичность | <10% женщин |
| Доля обследованных членов когорты | В полном составе |
| Доза | ОЛС: минимальная доза 2,6 Гр, среднее значение ~3,2 Гр. Для ликвидаторов в среднем 0,2 Гр |
| Тип излучения | Гамма и бета |
| Мощность дозы | ОЛС: высокая мощность дозы; ликвидаторы – протрагированное облучение |
| Метод исследования | Многократные офтальмологические осмотры за 14 лет (оборудование не указано) |
| Регистрируемый эффект | Катаракта |
| Возраст на момент наблюдения | На 14 лет старше, чем на момент облучения |
| Период наблюдения | Около 14 лет |
| Оценка мешающих факторов | Ни одного |
| Описание результатов | 5 из 11 случаев ОЛС имели лучевые катаракты. У ликвидаторов не было подтверждено наличие лучевых катаракт, но сообщается о 3 случаях сенильных катаракт |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | – |
| Распространенность при 1 Гр (95% ДИ) | – |
| Комментарии | Упоминается публикация на русском языке о 13 случаях катаракты у пациентов с ОЛС |

| **Автор и дата** | **Junk et al., 2004** |
|---|---|
| Источник | Junk A.K., Haskal Z., Worgul B.V., 2004. Cataract in interventional radiology – an occupational hazard? Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 45, E-abstract 388 |
| Тип исследования | Межгрупповое скрининговое исследование 59 интервенционных радиологов |
| Количество лиц | 59 |
| Возраст на момент облучения | Не указано |
| Половая идентичность | Не указано |
| Доля обследованных членов когорты | Не известно |
| Доза | Не известно |
| Тип излучения | Рентгеновское |
| Мощность дозы | Облучение персонала в течение 5–36 лет |
| Метод исследования | Шаймпфлюг исследование после расширения зрачка |
| Регистрируемый эффект | Предкатарактные изменения и задние субкапсулярные катаракты |
| Возраст на момент наблюдения | От 29 до 62 лет |
| Период наблюдения | Отсутствует период наблюдения, но предварительно были облучаемы в течение 5–36 лет |
| Оценка мешающих факторов | Возраст, доминирование одной из рук |
| Описание результатов | 22 имели «небольшие парацентральные помутнения в виде точек в задней субкапсулярной области, задние субкапсулярные катаракты обнаружены в 9 глазах у 5 человек. Заключение: частота и тяжесть задней субкапсулярной катаракты увеличиваются с возрастом и количеством лет работы на данном месте» |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | – |
| Распространенность при 1 Гр (95% ДИ) | – |
| Комментарии | Выдвинуто предположение, что хроническое радиационное облучение может привести к образованию помутнений. Дозы не оценены |

| **Автор и дата** | **Shang et al., 2007** |
|---|---|
| Источник | Shang B., Fu E., 2007. Investigation on incidence of lens opacity in radiation workers. Chin. J. Indust. Med. 20, 48–49 (in Chinese; information below from an ICRP C1 summary provided by Dr. Ping-kun Zhou) |
| Тип исследования | Межгрупповой скрининг персонала |
| Количество лиц | 584 профессионально облучаемых работников плюс 340 человек контрольной группы |
| Возраст на момент облучения | Не указано в имеющемся обзоре |
| Половая идентичность | Не указано в имеющемся обзоре |
| Доля обследованных членов когорты | Не известно |
| Доза | Указаны только годы работы, связанной с радиацией: от 4 месяцев до 35 лет (в среднем 11,6 лет) |
| Тип излучения | Не указано в имеющемся обзоре |
| Мощность дозы | Протрагированное, вероятно, низкая мощность дозы |
| Метод исследования | Щелевая лампа |
| Регистрируемый эффект | Помутнения и ранние изменения |
| Возраст на момент наблюдения | От 20 до 57 лет |
| Период наблюдения | От 4 месяцев до 35 лет |
| Оценка мешающих факторов | Не указано в предоставленном отчете. Нет указаний, что учитывался возраст |
| Описание результатов | Обнаружено увеличение количества прогрессирующих помутнений (но еще на ранней стадии) с увеличением стажа работы по специальности |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | – |
| Распространенность при 1 Гр (95% ДИ) | – |
| Комментарии | Исследование не обеспечивает достаточной количественной информации, но проявляет некоторую озабоченность в отношении служащих, чья работа связана с имевшим место ранее облучением |

| **Автор и дата** | **Worgul et al., 2007** |
|---|---|
| Источник | Worgul B.V., Kundiyev Y.I., Sergiyenko N.M., et al., 2007. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. Radiat. Res. 167, 233–243. (See also: Chumak V.V., Worgul B.V., Kundiyev Y.I., et al., 2007. Dosimetry for a study of low-dose radiation cataracts among Chernobyl clean-up workers. Radiat. Res. 167, 606–614) |
| Тип исследования | 2 офтальмологических скрининговых исследования ликвидаторов Чернобыльской аварии, подвергшихся облучению |
| Количество лиц | 8607 исследованы дважды |
| Возраст на момент облучения | 8,5% <25 лет, 14% 25–29 лет, 23% 30–34 года, 34% 35–39 лет, 53% ≥40 лет |
| Половая идентичность | 4% женщин |
| Доля обследованных членов когорты | 11797 проживали в соответствующей области и имели адресную информацию; из них были исследованы 73% |
| Доза | 0 до >1 Гр (2% получили >0,7 Гр) |
| Тип излучения | Гамма и бета |
| Мощность дозы | Облучение от 1 до нескольких месяцев |
| Метод исследования | Офтальмоскопическая оценка и оценка щелевой лампой. Офтальмологи были обучены стандартизированной оценке, но выявляемая частота помутнений варьирует от исследователя к исследователю |
| Регистрируемый эффект | Помутнения: ядерные, неядерные, кортикальные, задние субкапсулярные, классифицированы по методу количественной оценки Merriam-Focht |
| Возраст на момент наблюдения | 26% < 40 лет, 50% 40–49 лет, 14% 50–54 года, 10% ≥55 лет |
| Период наблюдения | Осмотр через 12 и 14 лет после начала работ по ликвидации (1986–1987 гг.) |
| Оценка мешающих факторов | Курение, возраст, пол, диабет, кортикостероиды, профессиональное воздействие химикатов, радиация, УФ-излучение, инфракрасное излучение; вариации оценки исследователя |
| Описание результатов | 1817 (21%) имели первую стадию заднего кортикального помутнения в одном/двух глазах; 1464 (17%) имели первую стадию заднего субкапсулярного помутнения; 90 (1,1%) имели стадии 2–5 неядерного помутнения |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | Первая стадия заднего кортикального помутнения, 0,34 Гр (95% ДИ: 0,18–0,51); первая стадия заднего субкапсулярного помутнения, 0,35 Гр (95% ДИ: 0,19–0,66) |

Окончание

| **Автор и дата** | **Worgul et al., 2007** |
|---|---|
| Отношение шансов на 1 Гр (95% ДИ) | Стадия 1–5 неядерного помутнения, 1,65 (95% ДИ: 1,18–1,65); первая стадия заднего кортикального помутнения, 1,51 (95% ДИ: 1,09–2,10); первая стадия заднего субкапсулярного помутнения, 1,42 (95% ДИ: 1,01–2,00) |
| Комментарии | Расхождения среди исследователей были скорректированы, но не было сделано фотографий хрусталиков. Практически все помутнения были легкими и не оказывали влияния на зрение, но возраст был еще молодой. Индивидуальные дозы были в основном рассчитаны из «официальных доз» с уточнениями, основанными на ограниченном сравнительном наборе доз, подсчитанных методом ЭПР, а не из действительных показателей дозиметра; таким образом, неопределенность индивидуальных доз была существенной |

| **Автор и дата** | **Chodick et al., 2008** |
|---|---|
| Источник | Chodick G., Bekiroglu N., Hauptmann M., et al., 2008. Risk of cataract after exposure to low doses of radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. Am. J. Epidemiol. 168, 620–631 |
| Тип исследования | Почтовое анкетирование о катарактах в группе рентгенлаборантов |
| Количество лиц | 35 705 работников с пригодными данными |
| Возраст на момент облучения | От 14 до 43 лет до начала исследования |
| Половая идентичность | 83% женщин |
| Доля обследованных членов когорты | 54% из отвечающих требованиям |
| Доза | Рассматривали количество рентгеновских облучений лица/шеи и подсчитывали накопленную дозу профессионального радиационного облучения |
| Тип излучения | Прежде всего рентгеновское излучение |
| Мощность дозы | Высоко фракционированное, более <6 до >13 лет |
| Метод исследования | Почтовый опрос катаракт и различных потенциальных факторов риска |
| Регистрируемый эффект | Подтверждение катаракты и подтверждение хирургии катаракты |
| Возраст на момент наблюдения | ~43 до 64 лет |
| Период наблюдения | 19,2±1,8 лет |

Окончание

| **Автор и дата** | **Chodick et al., 2008** |
|---|---|
| Оценка мешающих факторов | >20 показателей, включая социодемографические, образ жизни, историю болезни/приема лекарств, индекс УФ-облучения |
| Описание результатов | Подтверждено 2382 катаракт (591 в возрасте до 50 лет) и 647 удалений катаракт (183 до 50 лет). Обнаружено, что те, у кого проводилось ≥3 диагностических рентгеновских исследований лица/шеи при первичном опросе, впоследствии имели более высокий уровень заболеваемости катарактой (отношение рисков (HR) = 1,25 (95% ДИ: 1,06–1,47, p<0,01). Лучевая терапия головы до 15-летнего возраста: отношение рисков (HR) = 1,41 (95% ДИ: 1,00–1,99) (после 15 лет – 1,27, статистически не значимый).<br>Общее количество диагностических рентгеновских исследований (любой части тела) ассоциировалось с удалением катаракты: отношение рисков (HR) = 1,50 (95% ДИ: 1,09–2,06). Лучевая терапия головы/шеи, отношение рисков (HR) = 1,71 (95% ДИ: 1,09–2,68).<br>Профессиональное радиационное облучение: «доза-ответ», ИОР/Гр 1,98 (95% ДИ: (–0,69)–4,65, p = 0,15). В наивысшей по сравнению с самой низкой дозовой категорией (в среднем 60 и 5 мГр), отношение рисков (HR) = 1,18 (95% ДИ: 0,99–1,40, p = 0,06). Для оперированной катаракты, ИОР/Гр = 1,50 (95% ДИ: (–3,43)–6,43) |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | Обнаружена статистически существенно значимая разница между работниками из категории с наивысшей дозой (в среднем 60 мГр) и самой низкой дозой (в среднем 5 мГр) |
| Относительный риск на 1 Гр (95% ДИ) | Для общего количества подтвержденных катаракт, отношение рисков HR/Гр = 1,98 (95% ДИ: (–0,69)–4,65). Для удаленных катаракт, отношение рисков HR/Гр = 1,50 (95% ДИ: (–3,43)–6,43) |
| Комментарии | Обширное исследование. Основано на опросе о катарактах и операциях по поводу катаракты. Возможны значительные неясности в отношении дозы, особенно это касается тех, кто работал до 1955 г., когда данные пленочной дозиметрии были весьма ограничены |

| Автор и дата | Kleiman et al., 2009 |
|---|---|
| Источник | Kleiman N.J., Cabrera M., Duran G., Ramirez R., Duran A., Vañó E., 2009. Occupational risk of radiation cataract in interventional cardiology. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Presentation abstract 511/D656 |
| Тип исследования | Межгрупповое скрининговое исследование |
| Количество лиц | 78 членов медицинского персонала интервенционной кардиологии |
| Возраст на момент облучения | Взрослые |
| Половая идентичность | Не указано |
| Доля обследованных членов когорты | Добровольцы, доля обследованных членов когорты неизвестна |
| Доза | Не известно |
| Тип излучения | Рентгеновское |
| Мощность дозы | Протрагированное |
| Метод исследования | Исследование щелевой лампой после расширения зрачка; оценено 3 независимыми наблюдателями |
| Регистрируемый эффект | Задние субкапсулярные катарактные изменения хрусталика и помутнения |
| Возраст на момент наблюдения | 22 до 69 лет для врачей интервенционной кардиологии (в среднем 46,7 лет); 20 до 58 лет для другого персонала (в среднем 32,2 года) |
| Период наблюдения | 1 до 40 лет стажа в интервенционной кардиологии |
| Оценка мешающих факторов | Получены истории болезни, но не использованы в анализе |
| Описание результатов | 18/42 врачей интервенционной кардиологии имели задние субкапсулярные изменения, соответствующие радиационному облучению (10/18 имели двусторонние изменения, 12/18 редко/никогда не использовали защиту для глаз, 13/18 не использовали свинцовые потолочные экраны). 3/34 медсестры и лаборанты/техники интервенционной кардиологии имели легкие задние субкапсулярные изменения |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | – |
| Распространенность при 1 Гр (95% ДИ) | – |
| Комментарии | Дозы неизвестны. Доктора были старше, чем медсестры/техники/лаборанты. Исследование предполагает, что протрагированное радиационное облучение может привести к помутнениям, но необходимо исключить влияние возраста |

| Автор и дата | Hsieh et al., 2010 |
|---|---|
| Источник | Hsieh W.A., Lin I.-F., Chang W.P., Chen W.-L., Hsu Y.H., Chen M.-S., 2010. Lens opacities in young individuals long after exposure to protracted low-dose-rate gamma radiation in $^{60}$Co-contaminated buildings in Taiwan. Radiat. Res. 173, 197–204.<br>Chen W., Hwang J., Hu T., Chen M.S., Chang W.P., 2001 Lenticular opacities in populations exposed to chronic low-dose-rate gamma radiation from radiocontaminated buildings in Taiwan. Radiat. Res.156, 71–77 |
| Тип исследования | Исследование распространенности помутнений в группе лиц, проживающих на зараженной территории и подвергающихся хроническому гамма-излучению $^{60}$Co |
| Количество лиц | 73 человека в возрасте до 20 лет на момент первого осмотра в 1998 г. Сейчас исследуются 4,7 лет спустя. Сравнительная группа из 100 здоровых необлученных добровольцев (в возрасте 6–22 лет) |
| Возраст на момент облучения | Облучены до 15 лет |
| Половая идентичность | 44% женщин |
| Доля обследованных членов когорты | 87% включено; исключения из-за того, что не была предоставлена информация или из-за других проблем со здоровьем |
| Доза | Накопленная доза ~190±357 мЗв (в среднем); ~54 мЗв (медиана) |
| Тип излучения | Хроническое гамма излучение (до 15 лет) |
| Мощность дозы | В среднем 7,4±3,7 лет облучения |
| Метод исследования | Исследование щелевой лампой после расширения хрусталика |
| Регистрируемый эффект | Оценка системой LOCS-III, плюс очаговые дефекты хрусталика (FLD), чтобы классифицировать малые помутнения |
| Возраст на момент наблюдения | 14,9±3,8 лет |
| Период наблюдения | Облучение закончилось от <1 до >5 лет до исследования |
| Оценка мешающих факторов | Возраст, период времени с момента окончания облучения |
| Описание результатов | Обнаружено увеличение FLDs между первым и вторым исследованием и значительное (p = 0,002) увеличение FLDs в облученной группе. Связанное с радиацией увеличение FLD было обнаружено в переднем кортикальном слое, а не в заднем кортикальном слое или в ядре |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | – |
| Распространенность при 1 Гр (95% ДИ) | – |
| Комментарии | Исследование предполагает увеличение распространенности малых помутнений или предпомутнений при дозе хронического радиационного облучения в 0,2 Гр |

## Исследование жертв атомных бомбардировок в Японии

| **Автор и дата** | **Cogan et al., 1950**<br>**Cogan et al., 1949** |
|---|---|
| Источник | Cogan D.G., Martin S., Kimura S., 1949. Atomic bomb cataracts. Science 110, 654–655.<br>Cogan D.G., Martin S.F., Kimura S., Ikui H., 1950. Ophthalmologic survey of atomic bomb survivors in Japan, 1949. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 48, 63–87 |
| Тип исследования | Скрининг в 1949 г. (4 года после взрыва атомной бомбы) |
| Количество лиц | 1000 человек на расстоянии 2000 м от эпицентра взрыва, выбранные произвольно по данным переписи, из них 231 человек находились на расстоянии 1000 м |
| Возраст на момент облучения | См. возраст на момент наблюдения |
| Половая идентичность | Не известно |
| Доля обследованных членов когорты | Не указано, но явно высокая |
| Доза | Не известно, но включая высокие (<1000 м) и низкие промежуточные (>1000 м) дозы |
| Тип излучения | Гамма + нейтронное |
| Мощность дозы | Мгновенное действие |
| Метод исследования | Исследование офтальмоскопом и щелевой лампой (но не все были обследованы щелевой лампой; пропорция неизвестна) |
| Регистрируемый эффект | Помутнения, характерные при облучении (вероятно, имеются в виду аксиальные помутнения) |
| Возраст на момент наблюдения | Наибольший процент в возрасте 16–20 лет (18%) или 6–10 лет (12%) в 1949 г.; очень мало в возрасте старше 60 лет |
| Период наблюдения | 4 года |
| Оценка мешающих факторов | Отмечались другие офтальмологические данные |
| Описание результатов | Не было заболеваний, которые бы они рассматривали как «лучевая катаракта», у 769 человек, находившихся на расстоянии 1000–2000 м от эпицентра.<br>Отмечен 81 случай патологии хрусталика у 231 человек, находившихся на расстоянии <1000 м, но ни один из них не рассматривался как «бесспорный случай лучевой катаракты» |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | – |
| Распространенность при 1 Гр (95% ДИ) | – |
| Комментарии | Скрининговое исследование через 4 года после атомной бомбардировки. Неизвестно, сколько случаев возможно было исключено из-за их определения «лучевой катаракты» (например, у 38 человек была обнаружена кортикальная катаракта, которая могла быть вызвана радиационным облучением) |

| **Автор и дата** | **(N) Nefzger et al., 1969;<br>(O82) Otake & Schull, 1982;<br>(O90) Otake & Schull, 1990;<br>(O96) Otake et al., 1996** |
|---|---|
| Ссылка | (N) Nefzger M.D., Miller R.J., Fujino T., 1969. Eye findings in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki: 1963–1964. Am. J. Epidemiol. 89, 129–138.<br>(O82) Otake M., Schull W., 1982. The relationship of gamma and neutron radiation to posterior lenticular opacities among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki. Radiat. Res. 92, 574–95.<br>(O90) Otake M., Schull W., 1990. Radiation-related posterior lenticular opacities in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors based on the DS86 dosimetry system. Radiat. Res. 121, 3–13.<br>(O96) Otake M., Neriishi K., Schull W.J., 1996. Cataract in atomic bomb survivors based on a threshold model and the occurrence of severe epilation. Radiat. Res. 146, 339–348 |
| Тип исследования | Скрининг стратифицированной рандомизированной выборки лиц, пострадавших в результате атомной бомбардировки |
| Количество лиц | (N) 2468: 1627 в Хиросиме, 841 в Нагасаки, исследованы в 1963–1964 гг.<br>(O82) 2125 исследованы – 1394 в Хиросиме и 731 в Нагасаки<br>(O90) – 1983 с дозами, определенными по системе DS86; 1325 в Хиросиме и 658 в Нагасаки.<br>(O96) – 1742 с дозами, оцененными по системе DS86, и информацией об эпиляции |
| Возраст на момент облучения | Всех возрастов, плюс внутриутробно облученные; (O90) – внутриутробные случаи не включались, так как был обнаружен только один случай помутнения |
| Половая идентичность | Не указано ни в (N), ни в (O82) |
| Доля обследованных членов когорты | ~70% |
| Доза | Дозовые группы:<br>(N) «Высокая» – предполагаемая доза ≥200 рад (Т-57 дозы) или ≥100 рад, если внутриутробно облученные (n = 1026); «Низкая» – в пределах 2000 м, но <200 (или 100) рад (n = 789); «Минимальная» – 3000–9999 м (n = 388); не в городе (n = 265);<br>(O82) не в городе = 263; 0 рад = 264; 1–99 рад = 627; 100–199 = 417; 200–399 рад = 368; 400–599 рад = 120; ≥600 рад = 65; неизвестно = 1. Групповые дозы только по расстоянию 100 м подсчитаны предварительно по DS86 («дозы в воздухе», умноженные на коэффициент ослабления поражающих факторов, равный 0,9 в Хиросиме и 0,85 в Нагасаки). Коэффициент ослабления поражающих факторов сейчас считается равным 0,4–0,7; таким образом, средние дозы были, скорее всего, преувеличены<br>(O90) 71 из 76 имели DS86 дозы<br>(O90 и O96) Использовали индивидуальные DS86 дозы |

Продолжение

| Автор и дата | (N) Nefzger et al., 1969; (O82) Otake & Schull, 1982; (O90) Otake & Schull, 1990; (O96) Otake et al., 1996 |
|---|---|
| Тип излучения | Гамма + нейтронное |
| Мощность дозы | Мгновенная |
| Метод исследования | Офтальмоскоп (+ щелевая лампа, если офтальмоскопия дала положительный результат); исследователи не знали о дозах, но отмечали, что информация об облучении сообщалась в процессе общения с исследуемыми |
| Регистрируемый эффект | (N) Осевые помутнения, кортикальные помутнения, ядерные помутнения, полихромные изменения; только 84 осевых помутнений считались «лучевыми помутнениями». Около 70% были классифицированы как «сомнительные, минимальные (<1 мм) или маленькие (1–2,4 мм)», остальные были «умеренными» (~24%) или «крупными» (5 случаев);<br>(O90) – 71 случай после обзора результатов исследования был исключен, так как не являлись задними субкапсулярными помутнениями и доза не была известна |
| Возраст на момент наблюдения | От 17 до 50 лет и старше (без дополнительных уточнений) |
| Период наблюдения | 18–19 лет |
| Оценка мешающих факторов | (N) не установлено, только возраст;<br>(O82) В Хиросиме получившие >100 рад были на 3–4 года моложе тех, кто получил <100 рад.<br>(O90) Сообщалось, что группы, получившие более высокие дозы, были значительно старше.<br>Доля обследованных членов когорты была несколько выше в облученных группах, чем в группах «не в городе» или группой с 0 дозой. Данные опросов показали, что участники были более обеспокоены своим зрением, чем те, кто не участвовал |
| Описание результатов | (N) 84 осевых помутнений – большее количество в группе с высокой дозой; нет дозозависимых различий между кортикальными и ядерными помутнениями. Градиент в задних полихромных изменениях зависел от дозы как для постнатального, так и антенатального облучения.<br>(O82) На основе пересмотра результатов было установлено 76 осевых помутнений |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | (N) Большое количество осевых помутнений было обнаружено только в группе с высокой дозой. Отмечается, что «новые» T65 дозы были в 2–3 раза ниже для Хиросимы, чем оценки T-57 доз; не отмечается больших изменений в расчете доз для Нагасаки. |

Окончание

| **Автор и дата** | **(N) Nefzger et al., 1969; (O82) Otake & Schull, 1982; (O90) Otake & Schull, 1990; (O96) Otake et al., 1996** |
|---|---|
| Пороговая доза (доверительный интервал) | (O82) Наиболее подходящая модель линейная для гамма- – линейная для нейтронного излучения с порогом T65 дозы в районе 1,1 Гр (95% ДИ: 0,6–1,5) для гамма-излучения (в зависимости от используемой системы дозиметрии); для нейтронного излучения не было выделено отдельного эффекта дозы (из-за тесной взаимосвязи гамма- и нейтронного излучений).<br>(O90) Больше всего соответствовала модель линейная для гамма- – линейная для нейтронного излучений, и то, и другое с пороговыми дозами. Для дозы на глаз наиболее точно подсчитанный порог был, 0,73 Гр (верхний 95% ДИ: 1,39) для гамма- и 0,06 Гр для нейтронного излучения; для комбинированного гамма-нейтронного излучения порог был 1,46 Зв (но если применялась 35% коррекция ошибок в дозах, тогда, скорее всего, порог будет где-то между 1,54 и 1,68 Зв).<br>(O96) Когда была учтена 35% неточность индивидуальной дозы в использовании гамма + 10× нейтронного облучений для глаз, подсчитанный порог для группы с эпиляцией был 1,21 Зв и 1,41 Зв для группы без эпиляции |
| Распространенность при 1 Гр (95% ДИ) | – |
| Комментарии | (N) Первое исследование на предмет катаракты у пострадавших от атомных бомбардировок с использованием достаточно качественных эпидемиологических методов. Ограничено и, возможно, неточная дозиметрия.<br>Не было индивидуальной дозиметрии (N и O82), но использовались DS86 дозы для (O90 и O96).<br>(N) Невозможно отдельно оценить эффекты гамма- и нейтронного излучений, в то время как O82 и O90 сделали это. Определение помутнений было ограничено, так как щелевая лампа использовалась только если офтальмоскопия давала положительный результат.<br>(O90) Гамма- и нейтронное излучения тесно взаимосвязаны, поэтому пытаться оценить отдельно эффекты гамма- и нейтронного излучения весьма проблематично, особенно когда исследование основывается только на 71 случае помутнений. Следовательно, комбинированная пороговая доза гамма- и нейтронного излучения около 1,4 Зв, возможно, является более значимой |

| Автор и дата | Choshi et al., 1983 |
|---|---|
| Источник | (C) Choshi K., Takaku I., Mishima H., et al., 1983. Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in Adult Health Study sample, Hiroshima and Nagasaki. Radiat. Res. 96, 560–579* |
| Тип исследования | Скрининговое исследование когорты пострадавших от атомных бомбардировок. Попытались провести скрининг всех с дозой ≥100 рад и подходящую по возрасту и полу группу с 0 дозой, плюс все, у кого отмечались осевые помутнения или задние субкапсулярные катарактные изменения, выявленные в исследовании Nefzger (1969), проведенном ранее |
| Количество лиц | Количество исследованных: антенатально облученные – 84; постнатально – 2301 |
| Возраст на момент облучения | Осмотры через 33–35 лет после облучения. Возраст от антенатального до ≥50 лет |
| Половая идентичность | 62% женщин |
| Доля обследованных членов когорты | Постнатально облученных – 47% из пригодных; антенатально облученных – 29%. Доля обследованных членов когорты не дифференцировалась по дозе |
| Доза | Использовалась система дозиметрии T65DR |
| Тип излучения | Гамма + нейтронное |
| Мощность дозы | Мгновенная |
| Метод исследования | Офтальмоскопия + щелевая лампа (но расширение зрачка проводилось редко). Были сфотографированы повреждения хрусталика. Исследователи не знали о дозе в группе |
| Регистрируемый эффект | В основном осевые помутнения; также рассматривались ранние задние субкапсулярные катарактные изменения |
| Возраст на момент наблюдения | 181 (8%) <40 лет, 521 (24%) 40–49 лет, 739 (34%) 50–59 лет, 385 (18%) 60–69 лет, 367 (17%) ≥70. Антенатально облученные – 32–34 года |
| Период наблюдения | 33–35 лет |
| Оценка мешающих факторов | Отмечались существенные различия среди исследующих офтальмологов в оценке небольших осевых помутнений и задних субкапсулярных изменений |
| Описание результатов | Отмечалось увеличение количества осевых помутнений у всех возрастов в группе лиц <70 лет, получивших облучение в ≥100 рад. В целом у 26,1% в группе с облучением в ≥100 рад и у 20,3% в контрольной группе были обнаружены осевые помутнения. Относительный риск: <40 = 13,8; 40–49 = 2,9; 50–59 = 2,7; 60–69 = 2,1; ≥70 = 1,4. Менее выраженные задние субкапсулярные изменения также зависят от дозы. Не было отмечено различий в зависимости от дозы для кортикальных и ядерных помутнений |

Окончание

| **Автор и дата** | **Choshi et al., 1983** |
|---|---|
| Пороговая доза (доверительный интервал) | – |
| Распространенность при 1 Гр (95% ДИ) | – |
| Комментарии | Так как проводили скрининг только тех, у кого полученная доза была ≥100 рад и необлученных лиц, невозможно оценить зависимость «доза-ответ». Использовалась система дозиметрии T65D |

| **Автор и дата** | **(M) Minamoto et al., 2004;**<br>**(N) Nakashima et al., 2006.** |
|---|---|
| Источник | (M) Minamoto A., Taniguchi H., Yoshitani N., et al., 2004. Cataract in atomic bomb survivors. Int. J. Radiat. Biol. 80, 339–345<br>(N) Nakashima E., Neriishi K., Minamoto A., 2006. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000–2002: a threshold analysis. Health Phys. 90, 154–160 |
| Тип исследования | Скрининговое исследование когорты участников исследования здоровья взрослых лиц (AHS когорты), пострадавших от атомных бомбардировок |
| Количество лиц | (M) 873 человека;<br>(N) 701 (облучены только постнатально); Число исследуемых лиц было ограничено, так как офтальмологи работали в стационаре неполный рабочий день; индивидуальные дозы были случайные и также зависели от графика приемных дней в стационаре |
| Возраст на момент облучения | 143 *in utero*, 501 в возрасте 0–13 лет, 229 > 13 лет (средний – 8,8 лет) |
| Половая идентичность | 61% женщин |
| Доля обследованных членов когорты | 93% исследуемых |
| Доза | В среднем – 0,52 Зв. В пределах: от 0 до >2 Зв (DS02 дозиметрия) |
| Тип излучения | Гамма + нейтронное |
| Мощность дозы | Мгновенная |
| Метод исследования | (M) офтальмоскопия и исследование щелевой лампой с расширением хрусталика, LOCS-II оценка; осмотр несколькими исследователями (и среди экспертов отмечено значительное расхождение в оценке задней субкапсулярной катаракты, даже несмотря на то, что рестандартизация проводилась каждые 6 месяцев; процент согласованности был стабильно >80%); исследователей не информировали относительно доз; были сделаны фотографии хрусталика.<br>(N) Повторный анализ/осмотр фотографий хрусталика офтальмологом |

Окончание

| **Автор и дата** | **(M) Minamoto et al., 2004;<br>(N) Nakashima et al., 2006.** |
|---|---|
| Регистрируемый эффект | Ядерные, кортикальные и задние субкапсулярные помутнения |
| Возраст на момент наблюдения | 54–94 лет; в среднем – 64,8 лет |
| Период наблюдения | 55–57 лет |
| Оценка мешающих факторов | Доля обследованных членов когорты не варьировала по полученной дозе облучения; анализировались показатели 23 анкет и 15 лабораторных показателей на возможные мешающие факторы; скорректированы в соответствии с городом, полом, возрастом, курением |
| Описание результатов | Использовали модель пропорциональных рисков (для количественно оцениваемых ответов) в соответствии с городом, полом, возрастом и курением.<br>(N) Наклон кривой зависимости «доза-эффект» значительно уменьшался с увеличением возраста на время облучения (p = 0,02) (но это также верно и при увеличении возраста на момент наблюдения, так что нельзя сказать точно, какая переменная является важной).<br>(N) Не отмечено дозового ответа у облученных внутриутробно (p>0,2), но это может быть результатом недостаточной статистической мощности исследования из-за малого числа и малой доли лиц с высокими дозами |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | (N) Кортикальные помутнения, 0,6 Зв (95% ДИ: <0; –1,2); задние субкапсулярные катаракты, 0,7 Зв (95% ДИ: <0; –2,8) (эти исследования не включали облученных внутриутробно) |
| Распространенность при 1 Зв (95% ДИ) | (M) ОР для помутнений: ядерное 1,12 (95% ДИ: 0,94–1,30), кортикальная 1,29 (1,12–1,49), задняя субкапсулярная катаракта 1,41 (1,21–1,64) |
| Комментарии | Несколько трудно интерпретировать, так как модель пропорциональных рисков использует количественно оцениваемые показатели помутнений с достаточно сильным предположением, что каждый следующий уровень представляет эквивалентное увеличение коэффициента риска.<br>В исходном исследовании (M) имелись некоторые проблемы с разногласием между исследователями в оценке, но (N) имела унифицированную оценку одним исследователем и результаты были очень сходными.<br>Примечание: Это было первое исследование переживших атомную бомбардировку, которое ушло от классификации «осевых помутнений», которые, возможно, являются смесью ядерной, кортикальной и задней субкапсулярной катаракт |

| **Автор и дата** | **Neriishi et al., 2007** |
|---|---|
| Источник | Neriishi K., Nakashima E., Minamoto A., et al., 2007. Post-operative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. Radiat. Res. 168, 404–408 |
| Тип исследования | Офтальмоскопическое исследование с целью определить распространенность оперированной катаракты в AHS-когорте |
| Количество лиц | 3761 кто участвовал в AHS в течение 2000–2002 гг. |
| Возраст на момент облучения | 0 до >20 лет, 21% в возрасте 0–10 лет, 48% – 11–20 лет, 31% ≥21 лет |
| Половая идентичность | Не указано, но около 60% женщин |
| Доля обследованных членов когорты | Все, кто участвовал в AHS (~70% пригодных) |
| Доза | 0 до >3 Гр (ранее обозначалось Зв) |
| Тип излучения | Гамма + нейтронное |
| Мощность дозы | Мгновенная |
| Метод исследования | Офтальмоскопическое исследование с целью определить показания к хирургии катаракты |
| Регистрируемый эффект | Катаракты, удаленные хирургическим путем |
| Возраст на момент наблюдения | От 55 до 94 лет |
| Период наблюдения | 55–57 лет |
| Оценка мешающих факторов | Исследования адаптированы с учетом города, пола, возраста и сахарного диабета |
| Описание результатов | 479 (12,7%) человек, прооперированных по поводу катаракты. Линейный элемент дозы был статистически достоверным; квадратичный элемент был недостоверен (p = 0,99). Исследование в ограниченном диапазоне доз: 0–1 Гр, ОШ = 1,38 (95% ДИ: 0,95–2,01, p = 0,10); 0–0,5 Гр – статистически недостоверно (недостаточно статистической мощности – исключили 1200 человек и ограничили дозовый диапазон).<br>В то время как рассматривалась зависимость пола/возраста и города, не рассматривалась ни одна зависимость от дозы облучения; зависимость «доза-ответ» не затрагивалась |
| Пороговая доза (доверительный интервал) | Наиболее точно определена: 0,1 Гр (95% ДИ: <0–0,8) |
| Риск на 1 Гр (95% ДИ) | ОШ = 1,39 (95% ДИ: 1,24–1,55) |

Окончание

| **Автор и дата** | **Neriishi et al., 2007** |
|---|---|
| Комментарии | Не было охарактеризовано анатомическое расположение катаракт. Это исследование является первым существенным доказательством того, что доза излучения <1 Гр связана с клинически значимыми катарактами.<br>Были исследованы модели, учитывающие ОБЭ нейтронного излучения в 5, 10, 15, 20 и 25. ОБЭ = 10 чуть больше подходила, чем другие модели, но при использовании критерия AIC (информационный критерий Акаике) разница была несущественной.<br>(Примечание: Ограниченность этих данных в том, что они рассматривают распространенность, но новые еще не опубликованные данные по частоте оперированной катаракты – (1986–2005 гг.) также показывают статистически значимую связь с дозой и низкий порог дозы). |

НП – не приводится, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск, LOCS – система классификации помутнений хрусталика, FLD – очаговые дефекты хрусталика, ОЛС – острый лучевой синдром, УФ – ультрафиолет, HR – отношение рисков, AHS – исследование здоровья взрослых, ОБЭ – относительная биологическая эффективность, IC – интервенционная кардиология.

Примечание: Otake et al. (1992) провели повторный анализ данного исследования с использованием дозиметрической системы DS86, но полученные данные настолько отличались от исходных (а именно, 90% с осевыми помутнениями по сравнению с 26% в исходном исследовании), что не были включены в данный доклад. (Ref.: Otake M., Finch S., Choshi K., Takaku I., Mishima H., Takase T., 1992. Radiation-related ophthalmological changes and aging among Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors: a reanalysis. Radiat. Res. 131, 315–324).